

Université de Neuchâtel - Faculté des Sciences

**CONTRIBUTION A LA RECHERCHE D'INDICES BIOLOGIQUES
D'EXPOSITION AUX SOLVANTS. DETERMINATION DE LEURS
COEFFICIENTS DE PARTAGE ET ETUDE DE LEUR COMPORTE-
MENT DANS L'ORGANISME A L'AIDE DE MODELES DE
SIMULATION.**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par

PIERRE-OLIVIER D R O Z

Ingénieur chimiste diplômé
de l'Université de Neuchâtel
pour l'obtention du grade de
Docteur ès Sciences

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel

Mars 1978

Université de Neuchâtel - Faculté des Sciences

**CONTRIBUTION A LA RECHERCHE D'INDICES BIOLOGIQUES
D'EXPOSITION AUX SOLVANTS. DETERMINATION DE LEURS
COEFFICIENTS DE PARTAGE ET ETUDE DE LEUR COMPORTE-
MENT DANS L'ORGANISME A L'AIDE DE MODELES DE
SIMULATION.**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par

PIERRE-OLIVIER D R O Z

Ingénieur chimiste diplômé
de l'Université de Neuchâtel
pour l'obtention du grade de
Docteur ès Sciences

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel

Mars 1978



IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Contribution à la recherche d'indices biologiques
d'exposition aux solvants. Détermination de leurs
coefficients de partage et étude de leur comportement
dans l'organisme à l'aide de modèles de simulation.

de M on sieur Pierre-Olivier DROZ

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport des membres du jury,

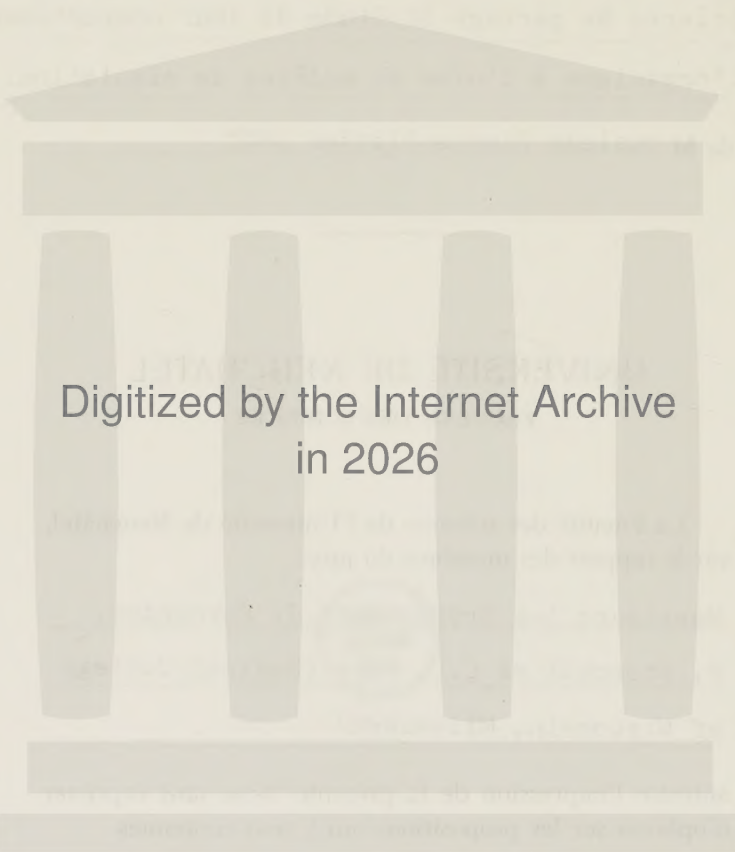
Messieurs les Professeurs J. Fernandez,
F. Stoeckli et C.L. Hake (Medical College
of Wisconsin, Milwaukee)

autorise l'impression de la présente thèse sans exprimer
d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, le 1er mai 1978

Le doyen :

J. P. Schaefer
J.-P. Schaefer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555009_0008

Le présent travail a été réalisé de
septembre 1974 à décembre 1977 dans
les laboratoires du Département
d'Hygiène Industrielle de l'Université
de Neuchâtel

Toute théorie n'est bonne que si elle permet
non le repos, mais un plus grand travail

ANDRE GIDE

Je remercie Monsieur le Professeur J.G. Fernandez, qui fut mon directeur de thèse, pour l'enthousiasme qu'il a su me communiquer pour les problèmes d'hygiène industrielle.

Mes remerciements vont aussi à tous les collaborateurs du Service Neuchâtelois de Médecine du Travail et du département d'Hygiène Industrielle de l'Université pour leur compréhension et l'ambiance agréable dont ils ont su m'entourer. J'aimerais remercier tout particulièrement Messieurs J.R. Caperos, B.E. Humbert, C. Maneff et J. Ondrus de leurs précieux conseils et de leur collaboration efficace.

Je tiens également à remercier, avec une pointe d'embarras, Monsieur le Docteur E. Gubéran à qui je dois des informations utiles et de stimulantes discussions.

Je remercie les collaborateurs du Centre de Calcul de l'Université, et tout particulièrement Monsieur Th. Gagnebin, de leur patiente compréhension et de leur aide précieuse.

Mes remerciements vont également aux personnes du Centre de Transfusion Sanguine de la Croix Rouge, pour leur entière disponibilité et leur aimable accueil.

Je remercie le Service Neuchâtelois de Médecine du Travail et d'Hygiène Industrielle de son appui financier constant et de la mise à disposition de son infrastructure technique.

Mes remerciements vont aussi à ma femme Catherine qui, par son irréprochable travail dactylographique et, plus encore sans doute, par son soutien moral constant, a contribué de manière déterminante à l'achèvement de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
Résumé	IV
Liste des symboles	VI
 INTRODUCTION	 1
Recherches entreprises	3
 PARTIE I	
GÉNÉRALITES ET DÉFINITIONS	
I.1 ABSORPTION, DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION DES SOLVANTS ORGANIQUES	6
I.1.1 Absorption pulmonaire	7
I.1.2 Distribution dans les tissus de l'organisme	10
I.1.3 Réactions de biotransformation	14
I.1.4 Élimination des solvants et de leurs métabolites	16
I.2 MÉTHODES DE CONTRÔLE DE L'EXPOSITION AUX SOLVANTS ORGANIQUES	19
I.2.1 Concentrations dans l'air aux places de travail Valeurs MAC	20
I.2.2 Tests biologiques d'exposition	22
I.2.3 Établissement de tests biologiques d'exposition	24
 PARTIE II	
MESURE ET INTERPRÉTATION DES COEFFICIENTS DE PARTAGE	
II.1 INTRODUCTION ET APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE	28
II.1.1 Revue des techniques expérimentales	28
II.1.2 Coefficients de partage proposés par d'autres auteurs	32
II.2 MESURE DES COEFFICIENTS DE PARTAGE HUILE D'OLIVE - GAZ	36
II.2.1 Description de la méthode	37
II.2.2 Résultats et discussion	41
II.3 MESURE DES COEFFICIENTS DE PARTAGE EAU - AIR	45
II.3.1 Description de la méthode	46
II.3.2 Résultats et discussion	50

	<u>Page</u>
II.4 MESURE DES COEFFICIENTS DE PARTAGE SANG - AIR	54
II.4.1 Description de la méthode	54
II.4.2 Résultats et discussion	57
II.5 INTERPRETATION DES COEFFICIENTS DE PARTAGE	63
II.5.1 Estimation de la solubilité dans les tissus	63
II.5.2 Coefficients de partage et activité biologique	68
 PARTIE III	
SIMULATION DE L'ABSORPTION, DE L'EXCRETION ET DU METABOLISME DU TRICHLOROETHYLENE	
III.1 INTRODUCTION ET APERCU BIBLIOGRAPHIQUE	72
III.1.1 Modèles mathématiques	72
III.1.2 Etudes de l'exposition au trichloroéthylène	74
III.2 ETABLISSEMENT D'UN MODELE MATHEMATIQUE POUR LE TRICHLOROETHYLENE	75
III.2.1 Absorption et excrétion du trichloroéthylène	75
III.2.2 Métabolisme du trichloroéthylène	79
III.2.3 Paramètres physiologiques	84
III.2.4 Paramètres métaboliques	88
III.3 RESULTATS ET DISCUSSION	91
III.3.1 Comparaison avec les résultats expérimentaux	91
III.3.2 Pressions partielles de TRI dans le sang et les tissus	95
III.3.3 Vitesses d'élimination urinaire du TCE et du TCA	97
III.3.4 Quantités de TRI, TCE et TCA stockées dans l'organisme	99
III.3.5 Expositions répétées et air alvéolaire	101
III.3.6 Expositions répétées et métabolites	104
 PARTIE IV	
CONTROLE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION AU TRICHLOROETHYLENE	
IV.1 INTRODUCTION	108
IV.2 DESCRIPTION DES SIMULATIONS EFFECTUEES	110
IV.2.1 Paramètres utilisés	110
IV.2.2 Variations de la concentration d'exposition	111

	<u>Page</u>
IV.3 RESULTATS ET DISCUSSION	113
IV.3.1 Limites biologiques d'exposition	128
IV.3.2 Variations horaires de la concentration d'exposition	130
IV.3.3 Variations journalières de la concentration d'exposition	134
IV.3.4 Proposition de contrôle biologique de l'exposition	138
IV.3.5 Conclusions	146
 PARTIE V	
INFLUENCE DE L'EFFORT PHYSIQUE SUR L'ABSORPTION ET LE METABOLISME DES SOLVANTS ORGANIQUES	
V.1 INTRODUCTION	149
V.2 DEVELOPPEMENT D'UN MODELE SIMPLE	151
V.2.1 Absorption, métabolisme et excrétion	151
V.2.2 Concentration alvéolaire à l'équilibre	154
V.2.3 Quantité métabolisée	156
V.2.4 Clearance métabolique apparente	159
V.3 RESULTATS ET DISCUSSION	161
V.3.1 Comparaison avec des résultats expérimentaux	161
V.3.2 Concentrations dans l'air alvéolaire	164
V.3.3 Quantité métabolisée	167
V.3.4 Contrôle de l'exposition aux solvants organiques	170
 CONCLUSIONS	175
 ANNEXE	180
Modèle continu	181
Modèle discontinu	188
 BIBLIOGRAPHIE	208

RESUME

Afin d'étudier le comportement des solvants dans l'organisme, les coefficients de partage huile d'olive - gaz, eau - air et sang - air ont été déterminés pour 10 hydrocarbures chlorés (chlorure de méthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone, 1,1-dichloroéthane, 1,2-dichloroéthane, 1,1,1-trichloroéthane, 1,1,2-trichloroéthane, trichloroéthylène, tétrachloroéthylène, 1,1,2,2-tétrachloroéthane) et 6 hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, o-, m-, p-xylène, styrène). Une corrélation satisfaisante a été mise en évidence entre les coefficients de partage tissu - air (sang, muscles, reins, foie, coeur, cerveau) et une combinaison linéaire des solubilités dans l'eau et l'huile d'olive. Les différentes relations obtenues permettent d'estimer, lorsqu'ils ne sont pas connus, les coefficients de partage pour ces différents types de tissus.

D'autre part, un modèle mathématique a été développé pour la simulation de l'absorption, de la distribution, de l'excrétion et du métabolisme des solvants organiques. Il a été appliqué au cas du trichloroéthylène (TRI) et les résultats obtenus se sont révélés être en bon accord avec les données expérimentales concernant l'excrétion pulmonaire du solvant et l'élimination urinaire de l'acide trichloroacétique (TCA) et du trichloroéthanol (TCE). Ce modèle a été appliqué à la simulation d'expositions industrielles par répétition de l'inhalation du solvant et par variation, horaire et journalière, de la concentration inspirée. Sur la base des résultats obtenus, des valeurs limites biologiques d'exposition ont été proposées pour l'analyse du TRI dans l'air alvéolaire ou du TCE et du TCA dans l'urine. Il a de plus été démontré que les prélèvements des milieux biologiques doivent être effectués le lende-

main matin de l'exposition considérée. Il est aussi ressorti des résultats du modèle que les limites biologiques d'exposition ne sont applicables que lorsque l'inhalation est reproductible d'un jour à l'autre. Dans tous les autres cas, il est apparu que cette méthode biologique peut conduire à une estimation erronée de la concentration d'exposition. Une nouvelle méthode de contrôle a alors été proposée. Elle se base sur l'analyse de deux échantillons biologiques prélevés avant et après ou pendant l'exposition. D'autre part, le TCA ne s'est pas révélé comme suffisamment sensible pour être utilisé comme indicateur biologique.

Alors que ces différents résultats ne sont valables que pour des expositions au repos, un modèle simple a été développé afin d'étudier l'influence de l'effort physique sur la rétention et le métabolisme des solvants organiques. Les relations obtenues, testées par des résultats expérimentaux, contiennent un paramètre M (clearance métabolique apparente) déterminé par la solubilité du solvant dans le sang et par la clearance métabolique de l'organisme. Il est apparu que l'influence de l'effort physique sur la rétention et le métabolisme des solvants est maximale pour les composés les plus solubles dans le sang et/ou les plus fortement métabolisés (valeur de M élevée). Ces résultats ont été utilisés dans le contexte des expositions répétées, et l'influence de l'effort physique sur les relations existant entre le degré d'exposition et l'excrétion des indicateurs biologiques a été examinée. De plus, une réduction différenciée des concentrations limites aux places de travail (TLV) a été proposée en fonction de l'intensité de l'effort et de la nature du solvant. Les résultats obtenus peuvent être utilisés comme guide lors du contrôle de l'exposition. En effet, ils indiquent notamment dans quels cas le travail physique est un facteur déterminant pour l'évaluation du risque encouru par les personnes exposées.

LISTE DES SYMBOLES

VC	volume courant
f	fréquence respiratoire
V_A	volume courant effectif
CRF	capacité fonctionnelle résiduelle
V_D	volume de l'espace mort anatomique
C_{ALV}	concentration alvéolaire
$\dot{V}_A$	ventilation alvéolaire
C_I	concentration inspirée
C_i	concentration dans le tissu i
λ_i	coefficient de partage tissu i - air
$\dot{Q}_i$	perfusion sanguine du tissu i
V_i	volume du tissu i
VRG	groupe des tissus très vascularisés
MG	groupe des muscles
FG	groupe des tissus adipeux
ADH	alcool déshydrogénase
NADPH	nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate
λ_{huile}	coefficient de partage huile d'olive - gaz
V_R^O	volume de rétention corrigé
V_M^O	volume mort corrigé
ρ_{huile}	densité de l'huile d'olive
W_{huile}	poids d'huile d'olive
t_R	temps de rétention
D	débit de gaz porteur
p_i	pression à l'entrée de la colonne
p_o	pression à la sortie de la colonne
λ_{H_2O}	coefficient de partage H_2O - air
V_G	volume de phase gazeuse
V_L	volume de phase liquide
F	rapport des concentrations C_1 et C_2

λ'_{H_2O}	coefficient de partage apparent H_2O - air
V_{G1}	volume d'air avant l'introduction d'air pur
V_{G2}	volume d'air pur introduit dans la seringue
λ'_{sang}	coefficient de partage sang préservé - air
λ_{sang}	coefficient de partage sang - air
λ_{sa}	coefficient de partage solution USP XIXB - air
V_p	volume d'air alvéolaire
T_p	volume de tissu pulmonaire*
Q_s	volume de sang pulmonaire
Δt	intervalle de temps
P_{ALV}	pression partielle dans l'air alvéolaire
$\dot{Q}_p$	perfusion sanguine des poumons
λ_{poumon}	coefficient de partage tissu pulmonaire - air
P_V	pression partielle dans le sang veineux
P_i	pression partielle dans le tissu i
T_i	volume du tissu i
Q_i	volume de sang dans le tissu i
$\dot{Q}_f$	perfusion sanguine du foie
Q_f	volume de sang dans le foie
T_f	volume de tissu hépatique
λ_{foie}	coefficient de partage foie - air
P_{Vf}	pression partielle dans le sang veineux hépatique
TCE	trichloroéthanol
TCA	acide trichloroacétique
TRI	trichloroéthylène
CH	hydrate de chloral
k_{CE}	constante de vitesse pour la réaction CH - TCE
k_{CA}	constante de vitesse pour la réaction CH - TCA
k_{EA}	constante de vitesse pour la réaction TCE - TCA
k_E	constante de vitesse de l'excrétion du TCE par d'autres voies que l'urine
k_A	constante de vitesse de l'excrétion du TCA par d'autres voies que l'urine
k_{EU}	constante de vitesse de l'excrétion urinaire du TCE

k_{AU}	constante de vitesse de l'excrétion urinaire du TCA
D_{CH}	vitesse de formation de CH
D_{TCE}	vitesse de formation de TCE
D_{TCA}	vitesse de formation de TCA
V_{TCE}	volume de distribution de TCE
V_{TCA}	volume de distribution de TCA
W_{TCE}	quantité de TCE
W_{TCA}	quantité de TCA
D_{EU}	vitesse d'excrétion urinaire du TCE
D_{AU}	vitesse d'excrétion urinaire du TCA
D_{EA}	vitesse de formation du TCA à partir du TCE
C_{TCE}	concentration de TCE dans le volume V_{TCE}
C_{TCA}	concentration de TCA dans le volume V_{TCA}
t_o	durée d'exposition
C_{∞}	concentration alvéolaire à l'équilibre
U_I	tension électrique aux bornes du circuit
R_1	résistance simulant la pénétration du solvant
R_2	résistance simulant la biotransformation du solvant
C	capacité simulant le stockage du solvant
U^c	tension électrique de la capacité pendant la charge
U^d	tension électrique de la capacité pendant la décharge
U_{∞}	tension électrique de la capacité à l'infini
S_B	surface de B
S_D	surface de D
F_i	fraction de solvant libre dans le tissu i
V_m^i, K_m^i	constantes de l'équation de MICHAELIS-MENTEN pour le métabolisme dans le tissu i
λ_{is}	coefficient de partage tissu i - sang
M	clearance métabolique apparente
Q_M	quantité totale de métabolites
a	facteur de conversion ppm - mg/l
U_i^c	tension électrique lors de la $i^{\text{ème}}$ charge
U_i^d	tension électrique lors de la $i^{\text{ème}}$ décharge
U_i'	tension électrique avant la $i^{\text{ème}}$ charge
U_i''	tension électrique après la $i^{\text{ème}}$ charge
$\dot{V}_i$	clearance métabolique

$\dot{V}_i$	clearance métabolique du tissu i
$\dot{Q}_M$	quantité totale de métabolites au repos
$\dot{Q}_j$	quantité totale du métabolite j
K_j	fraction du métabolite j
E	niveau d'excrétion
E_o	niveau d'excrétion au repos
$\dot{V}_A$	ventilation alvéolaire au repos
TLV ^o	TLV dans les conditions normales
TLV	TLV dans les nouvelles conditions
U1	urine prélevée le matin à 7 h (avant le travail)
U2	urine prélevée à 12 h (pause de midi)
U3	urine prélevée à 17 h (fin du travail)
U23	mélange des urines U2 et U3 (période de travail)
U4	urine prélevée le soir à 22 h
U1'	urine prélevée le lendemain matin à 7 h

INTRODUCTION

L'utilisation, en nombres et en quantités toujours croissants, de solvants organiques pour différentes opérations industrielles a pour conséquence d'augmenter les dangers d'exposition et les risques d'intoxication des personnes concernées. La meilleure manière de prévenir l'apparition de telles lésions toxiques consisterait en la suppression du risque, soit par remplacement des produits toxiques par d'autres inoffensifs, soit par isolement total des opérations industrielles dangereuses. Une telle démarche n'est toutefois applicable que dans de très rares cas et par conséquent, l'emploi de solvants organiques implique presque toujours leur présence simultanée dans l'air des locaux et leur absorption subséquente par les personnes y travaillant.

Pour contrôler l'exposition aux solvants organiques, on fait souvent appel à deux méthodes complémentaires de prévention: le contrôle de l'environnement et celui des personnes exposées. La première technique est très largement utilisée malgré certaines limites inhérentes à sa conception même. La seconde par contre, bien que théoriquement plus représentative du risque réel, se heurte encore à de nombreux obstacles qui rendent son application très souvent incertaine. Cette dernière consiste en la mesure d'un indicateur biologique, le solvant ou un de ses produits de biotransformation, dans différents milieux tels que le sang, l'air expiré ou l'urine. Pour son application, il est donc indispensable de connaître avec précision les relations existant entre le degré d'exposition et le taux de ces différents indicateurs biologiques. Toutefois, malgré les très nombreuses études déjà entreprises,

tant expérimentales qu'épidémiologiques, ces relations ne sont pas encore définies et comprises de façon suffisante pour permettre leur application généralisée dans le cadre d'expositions industrielles.

L'exposition expérimentale de sujets humains dans une chambre toxicologique permet de connaître avec une bonne précision différents paramètres importants pour le contrôle biologique, tels que la vitesse d'absorption et d'élimination du solvant et la cinétique de formation et d'excrétion des métabolites. Pourtant, ces études ont le désavantage de consister en des expositions de courtes durées et dont les caractéristiques sont souvent fort éloignées des situations industrielles courantes. Ainsi, lors d'une exposition professionnelle, l'absorption se répète de jour en jour durant plusieurs mois ou plusieurs années, provoquant une accumulation systématique du solvant et de ses métabolites dans l'organisme. D'autre part, alors que la presque totalité des expositions expérimentales ont été réalisées à des concentrations constantes, l'absorption des solvants dans l'industrie varie fortement au cours de la journée et d'un jour à l'autre. Il apparaît donc que les expositions expérimentales, bien qu'indispensables, ne suffisent généralement pas pour l'établissement de limites biologiques applicables au niveau industriel.

Les enquêtes épidémiologiques de l'exposition professionnelle ont le grand avantage d'avoir comme contexte d'étude le cadre même de leur application future. Il faut cependant noter qu'il est souvent très difficile, lors de telles recherches, de déterminer avec précision le degré d'exposition en raison des fortes fluctuations de la concentration inhalée dans le temps et dans l'espace. D'autre part, les personnes exposées effectuent un effort physique difficile-

ment mesurable durant leur travail, certaines d'entre elles absorbent simultanément d'autres produits industriels, de l'alcool, des médicaments, ou d'autres substances pouvant conduire à une synergie ou à un antagonisme. De plus, la collection d'échantillons pour analyse pose souvent de nombreux problèmes.

Recherches entreprises

Les recherches entreprises dans le présent travail s'intègrent dans une troisième approche de la problématique du contrôle biologique de l'exposition: l'utilisation de modèles de simulation pour décrire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des solvants organiques, ainsi que leur application au contrôle biologique de l'exposition professionnelle. Cette voie de recherche n'a été paradoxalement que très peu exploitée jusqu'ici. Néanmoins, elle permet la description des phénomènes observés lors d'expositions isolées ou répétées, ainsi que l'extrapolation de ces observations au cas de situations industrielles.

Après un premier chapitre consacré à quelques définitions et généralités, ce travail présente la détermination des coefficients de partage de différents solvants organiques entre l'air et certains milieux biologiques. La connaissance de ces valeurs est en effet indispensable à la compréhension des phénomènes d'absorption, de distribution et d'élimination des solvants, et par conséquent à l'établissement de modèles de simulation. Par ailleurs, les implications toxicologiques et pharmacocinétiques des résultats expérimentaux obtenus seront discutées. Ensuite, sur la base d'un certain nombre d'hypothèses, un modèle mathématique est développé et son

application au cas de l'exposition au trichloroéthylène est présentée à titre d'exemple. Après vérification des résultats obtenus par comparaison avec des données expérimentales, ce modèle est utilisé pour la simulation de différents scénarios d'expositions afin d'étudier certains aspects du contrôle biologique de l'exposition au trichloroéthylène. Enfin, alors qu'il n'est pas tenu compte jusqu'ici de l'effort physique réalisé par les personnes exposées, l'influence de celui-ci sur l'absorption et le métabolisme des solvants organiques est étudiée sur la base d'un modèle mathématique simple. Après vérification expérimentale des résultats obtenus, ce modèle est utilisé pour l'étude des répercussions du travail physique sur les différentes méthodes de contrôle biologique.

PARTIE I

GENERALITES ET DEFINITIONS

I.1 ABSORPTION, DISTRIBUTION ET ELIMINATION DES SOLVANTS ORGANIQUES

La pénétration des solvants dans l'organisme peut se faire par plusieurs voies dont les plus importantes sont l'absorption pulmonaire, cutanée et gastro-intestinale. Cette dernière est relativement rare en milieu industriel et elle n'intervient qu'en cas d'ingestion accidentelle ou volontaire. L'absorption cutanée, quant à elle, a lieu essentiellement lors de contacts directs entre la peau et le solvant liquide. Elle peut donc être facilement éliminée par l'adoption de mesures de protection simples.

L'absorption pulmonaire représente la voie de pénétration principale en milieu industriel. Après transfert du solvant dans les alvéoles par l'intermédiaire de la ventilation pulmonaire, il pénètre dans le sang par diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire. Le solvant est ensuite distribué par la circulation sanguine vers les différents tissus de l'organisme dans lesquels il diffuse. D'autre part, il subit dans certains organes diverses réactions de biotransformation produisant des métabolites qui seront éliminés essentiellement par l'urine, la bile ou les poumons. Lorsque l'exposition cesse, le solvant stocké dans les tissus passe dans la circulation sanguine par diffusion et est à son tour métabolisé et excrété par les poumons et accessoirement par d'autres voies d'élimination.

Ces différents processus, qui dépendent d'un grand nombre de facteurs physiologiques, métaboliques et physico-chimiques, seront décrits schématiquement dans le présent chapitre, car leur connaissance est indispensable à la compréhension et la simulation du comportement des solvants dans l'organisme. Les concepts et les données présentés ici découlent

essentiellement d'études entreprises sur le comportement des gaz normalement respirés (N_2 , O_2 , CO_2) et anesthésiants (N_2O , halothane, méthoxyflurane, éther, etc.) ainsi que des recherches effectuées sur le métabolisme des médicaments et des toxiques¹⁻⁵.

.1.1 Absorption pulmonaire

L'absorption pulmonaire des solvants organiques est déterminée par deux processus distincts:

- le transfert du solvant depuis le milieu extérieur dans les alvéoles,
- la diffusion du solvant des alvéoles dans le sang pulmonaire.

Dans la première phase, le solvant est introduit dans les alvéoles par inspiration répétée d'un volume d'air (volume courant VC) à une fréquence f . Lors de son passage dans les voies aériennes supérieures (bouche, nez), celui-ci est humidifié et chauffé des conditions extérieures à celles de l'organisme ($37^\circ C$, saturé en vapeur d'eau). Après avoir traversé l'espace mort anatomique (pharynx, larynx, bronches et bronchioles), une partie de ce volume (volume courant effectif V_A) pénètre dans les alvéoles et est diluée par le volume de gaz déjà présent (capacité fonctionnelle résiduelle CRF). Ces processus se répètent à chaque inspiration et ne dépendent que des paramètres physiologiques du système respiratoire. Les valeurs moyennes normales de ceux-ci sont présentées dans le tableau I.1 pour un homme, jeune, sain, couché et au repos (surface corporelle, $1,7 m^2$)¹⁵⁰.

Tableau I.1 Paramètres respiratoires pour un homme couché et au repos

Paramètre	Valeur moyenne
volume courant VC (ml)	500
volume courant effectif V_A (ml)	350
volume de l'espace mort anatomique V_D (ml)	150
capacité résiduelle fonctionnelle CRF (l)	2,4
fréquence respiratoire f (cpm)	12

Si l'on considère la ventilation alvéolaire ($\dot{V}_A = f \cdot V_A$) comme un processus continu, le transfert du solvant dans les alvéoles peut être décrit par le rinçage d'un récipient de volume CRF par un débit d'air $\dot{V}_A$. La cinétique de ce transfert peut donc être exprimée par la formule suivante:

$$C_{ALV} = C_I (1 - e^{-t/\tau})$$

où $\tau = CRF/\dot{V}_A$ représente le temps nécessaire pour que la concentration de solvant dans les alvéoles (C_{ALV}) atteigne le 63% de la concentration dans l'air inspiré (C_I). On peut alors constater que, pour un homme au repos (tableau I.1), cette période s'élève à environ une demie-minute. Ainsi, l'air alvéolaire serait très rapidement en équilibre avec la concentration de solvant dans l'air extérieur pour le cas d'un produit totalement insoluble dans le sang et le tissu pulmonaire. Toutefois, la pénétration du solvant organique, par dissolution dans le sang, provoque un fort ralentissement de la vitesse d'accroissement de C_{ALV} .

Dans la seconde phase, le solvant présent dans les alvéoles diffuse dans le sang et en faible quantité dans le tissu pulmonaire. Les processus de pénétration et de transport par le sang dépendent de plusieurs facteurs:

- les caractéristiques physico-chimiques du solvant:
coefficient de diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire, coefficient de partage entre le sang et l'air;
- les caractéristiques des membranes alvéolo-capillaires:
surface, épaisseur, composition chimique;
- le débit cardiaque: volume de sang pulmonaire, fréquence cardiaque.

De plus, l'importance de l'absorption à un instant donné de l'exposition dépend du gradient de concentration entre l'air alvéolaire et le sang veineux mêlé. Le taux de solvant dans ce dernier est nul au début de l'inhalation et, par conséquent, l'absorption est maximale. Ensuite, en raison de la charge progressive des tissus de l'organisme au cours du temps (cf. 1.1.2), la concentration dans le sang veineux mêlé augmente, diminuant ainsi le gradient de concentration et l'absorption.

Il a été démontré⁶ que les processus de diffusion des substances liposolubles à travers la membrane alvéolo-capillaire sont beaucoup plus rapides que le temps de séjour du sang dans les capillaires pulmonaires. Ainsi, on peut considérer que l'équilibre entre ce dernier et l'air alvéolaire est atteint à chaque battement cardiaque. L'absorption des solvants organiques au niveau des poumons ne dépend donc que de la solubilité de ceux-ci dans le sang et des caractéristiques physiologiques du système respiratoire dont les principales sont la ventilation alvéolaire et le débit cardiaque. Il est important de noter qu'une augmentation de l'un de ces trois derniers paramètres provoque un accroissement simultané de la pénétration par les poumons. Ceci indique en particulier que la réalisation d'un effort physique durant l'exposition aux solvants a une influence déterminante sur leur absorption.

1.2. Distribution dans les tissus de l'organisme

Le solvant ayant pénétré dans le sang pulmonaire est distribué, par la circulation sanguine, vers les différents organes proportionnellement à leur perfusion. Le transport du toxique depuis le sang dans les tissus dépend de nombreux facteurs dont les principaux sont les suivants:

- les caractéristiques physico-chimiques du solvant: coefficient de diffusion à travers les parois capillaires, coefficient de partage entre le tissu et le sang;
- les caractéristiques physiologiques du tissu: volume de tissu, volume de sang, composition chimique, perfusion sanguine.

De plus, le partage du solvant entre le tissu dépend du gradient de concentration entre celui-ci et le sang. Ce paramètre est conditionné par la charge du tissu en solvant et, en conséquence, par l'histoire de l'exposition. La fraction de solvant ne pénétrant pas dans les organes retourne par le sang veineux au coeur et aux poumons, où il influence la concentration dans le sang veineux mêlé en proportion de la perfusion du tissu dont il provient.

Le volume des différents organes, ainsi que leur perfusion sanguine, pour un homme standard (70 kg, 30-39 ans, $1,85 \text{ m}^2$ de surface corporelle) sont présentés dans le tableau I.2. Ces valeurs ont été déterminées par différents auteurs [8,10,118] et elles varient entre elles dans certains cas en raison surtout de l'utilisation de méthodes d'estimation différentes.

La diffusion du solvant depuis le sang artériel dans les tissus n'est pas aussi rapide que le transfert de celui-ci entre l'air alvéolaire et le sang. Toutefois, bien qu'il existe certaines données théoriques et expérimentales montrant que l'équilibre entre le sang et le tissu n'est pas atteint dans plusieurs cas, l'hypothèse d'une diffusion instantanée

Tableau I.2 Volumes et perfusions sanguines des différents tissus de l'organisme

Tissu	Volume [l]			Perfusion [ml/min]		
	MAPLESON ⁷ ₁₁₈	COWLES ^{8a}	ZWART ¹⁰	MAPLESON ⁷ ₁₁₈	COWLES ⁸	ZWART ¹⁰ MAPLESON ⁷
Tissu pulmonaire	0,50	1,00	0,60	-	-	-
Adrénales	0,02	0,02	0,02	102	102	100
Thyroïde	0,02	0,02	0,34	100	100	80
Reins	0,28	0,30	0,30	1188	1188	1140
Coeur	0,28	0,30	0,30	243	242	240
Cerveau	1,45	1,50	1,50	795	793	760
Prostate	0,02	0,02	-	10	10	-
Tissus splanchiques	3,73	3,92	3,30	1529	1513	1580
Salivaires, yeux, thymus	0,09	-	-	27	-	-
Testicules	0,04	0,04	-	9	9	-
Moelle épinière	0,05	0,05	-	5	5	-
Moelle rouge	1,57	2,68	1,57 ^b	140	-	120
Tissus lymphatiques, cartilages, vaisseaux, nerfs	1,04		-	64	1062	-
Tissu pulmonaire non-parenchymateux	0,80	-	-	28	-	-

a exprimé en kg

b avec tissu sous-cutané non-lipidique

Tableau I.2 (suite)

Tissu	Volume [l]			Perfusion [ml/min]			
	MAPLESON ¹¹⁸	COWLES ^{8a}	ZWART ¹⁰	MAPLESON ¹¹⁸	COWLES ⁸	ZWART ¹⁰	MAPLESON ⁷
Peau et tissu sous-cutané non-lipodique	5,81	6,10	} 33	305	348	} 1200	130
Muscles	28,71	30,0	-	} 603	636	-	600
Vessie		0,15	-		3	-	-
Moelle jaune	2,32	1,50	} 12,2	62	42	} 200	60
Tissu adipeux	10,52	10,0	-	240	241	-	200
Squelette	3,42	7,0	-	0	0	-	0
Dents	0,01	0,02	-	0	0	-	-
Sang artériel	1,03	1,40	-	-	-	-	-
Sang veineux	4,11	4,00	-	-	-	-	-
Shunt périphérique	-	-	-	1042	-	500	1290

a exprimé en kg

ne met pas en cause l'exactitude de notre représentation des phénomènes de distribution des solvants dans l'organisme⁶, et permet de traiter ces processus de façon plus aisée. En effet, dans ce cas, la cinétique d'absorption dans un tissu i ne dépend plus que du gradient de concentration entre ce dernier (C_i) et le sang artériel (C_{ART}), de la perfusion sanguine $\dot{Q}_i$, du volume de tissu (V_i) et du coefficient de partage tissu-sang (λ_{is}). Pour le cas où C_{ART} est constante, C_i peut être exprimée au cours du temps t par:

$$C_i = \lambda_{is} C_{ART} (1 - e^{-t/\tau_i})$$

où $\tau_i = V_i \lambda_{is} / \dot{Q}_i$ représente le temps nécessaire pour que C_i atteigne le 63% de $\lambda_{is} C_{ART}$. Lorsque l'on calcule τ_i , pour un solvant donné, on s'aperçoit que certains tissus possèdent des valeurs comparables pour cette constante, impliquant un comportement cinétique semblable. Sur cette base et pour faciliter la discussion de la distribution des solvants, les différents tissus de l'organisme peuvent être divisés en 3 groupes distincts qui sont considérés comme étant homogènes:

- un groupe de tissus avec $\dot{Q}_i$ élevé et $V_i \lambda_{is}$ faible (VRG):
cœur, cerveau, reins, prostate, aire splanchnique, glandes thyroïde, adrénales, salivaires, etc.,
- un groupe de tissus avec $\dot{Q}_i$ élevé et $V_i \lambda_{is}$ élevé (MG):
muscles, peau, cartillages, etc.,
- un groupe de tissus avec $\dot{Q}_i$ faible et $V_i \lambda_{is}$ élevé (FG):
tissus adipeux.

On peut constater que les VRG atteignent rapidement la saturation (τ faible), alors que la cinétique de charge des MG est moins rapide. D'autre part, l'absorption du solvant dans les FG est très lente et ils n'arrivent pratiquement jamais en équilibre avec le sang artériel. Toutefois, ceux-ci jouent

un rôle important dans l'absorption et l'élimination des solvants organiques, en raison de leur volume de distribution apparent élevé.

1.1.3 Réactions de biotransformation

Dans l'organisme, la plupart des solvants subissent des réactions de biotransformation de natures diverses et d'importances variables. Les métabolites obtenus sont généralement des composés plus polaires que le toxique initial, ce qui a pour conséquence de faciliter leur excrétion par l'urine et la bile. De plus, si l'on compare un solvant non métabolisé avec un autre fortement biotransformé, on constate que le métabolisme provoque une diminution de la concentration de solvant dans le sang veineux mêlé (mélange des sangs veineux provenant des différents tissus et organes), induisant ainsi une augmentation du gradient de concentration aux poumons et par conséquent un accroissement de l'absorption pulmonaire du solvant.

Les réactions de biotransformation ont essentiellement lieu dans le foie, mais dans certains cas d'autres organes ou tissus, tels que les poumons et les reins, peuvent aussi intervenir. Ces réactions sont catalysées par des enzymes fixées sur des membranes cellulaires telles que le réticulum endoplasmique (transformé en ribosomes lors de son étude). Toutefois, dans quelques cas, les transformations métaboliques peuvent être effectuées par des enzymes solubles présentes dans le cytoplasme cellulaire (par ex. oxydation ou réduction par l'alcool déshydrogénase (ADH)).

Les différentes réactions de biotransformation peuvent schématiquement être classées en deux grands groupes selon leur nature:

- 1) les réactions non-synthétiques qui comprennent les oxydations, les hydroxylations, les réductions et les hydrolyses,
- 2) les réactions synthétiques qui se rapportent essentiellement à la conjugaison des métabolites du solvant avec des composés endogènes (acide glucuronique, glutathion, cystéine, glycine).

Dans le premier type de réaction, l'oxydation ou l'hydroxylation des alcanes et des hydrocarbures aromatiques est généralement réalisée par l'intermédiaire de l'enzyme cytochrome P-450 qui dépend du cofacteur NADPH (nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate) et d'une autre enzyme appelée NADPH-cytochrome P-450 réductase. D'autre part, les réactions de réduction sont très importantes dans le cas des aldéhydes et des cétones. Ainsi l'hydrate de chloral qui est obtenu par oxydation lors de l'exposition au trichloroéthylène, peut être réduit en trichloroéthanol par l'alcool déhydrogénase (ADH) qui fonctionne alors comme réductase. Les esters et les amides subissent dans l'organisme des réactions d'hydrolyse, souvent très importantes quantitativement, qui sont catalysées par des estérases non-spécifiques présentent dans de nombreux tissus et organes.

Dans le second type de réaction, la conjugaison consiste en la formation d'une liaison, catalysée par différents systèmes enzymatiques, entre le toxique ou ses métabolites et certains composés endogènes hydrosolubles. Les réactions de conjugaison peuvent être classées selon la nature du composé endogène utilisé:

- glucuroconjugaison: liaison entre l'acide glucuronique et les alcools, phénols, acides carboxyliques, amines, etc.
- sulfo-conjugaison: liaison entre le ion sulfate et les alcools, phénols, stéroïdes, etc.
- conjugaison mercapturique: liaison entre certains dérivés de la cystéine et des hydrocarbures aromatiques (principalement halogénés).
- conjugaison avec des acides aminés: liaison entre ces derniers (ex. glycine) et des acides carboxyliques aromatiques.

De plus, dans certains cas, les solvants ou leurs métabolites subissent des réactions de méthylation (phénols, alcools, amines, etc.) et d'acétylation (amines, amides, etc.).

1.4 Élimination des solvants et de leurs métabolites

L'excrétion des substances absorbées par l'organisme ainsi que celle de leurs métabolites s'effectue par différentes voies telles que l'urine, la bile, l'air expiré, la sueur, la salive, le lait et les sécrétions gastro-intestinales. Seules les éliminations pulmonaires et urinaires sont décrites et discutées ici, car elles sont responsables de la grande majorité des phénomènes d'excrétion des solvants organiques et de leurs métabolites.

a) Excrétion pulmonaire

L'élimination des solvants de l'organisme dépend des mêmes facteurs que l'absorption et la distribution. Dès la fin de l'exposition, la concentration dans le sang artériel chute brusquement en raison de l'arrêt de l'introduction du solvant

à travers la membrane alvéolo-capillaire. Si l'exposition est assez longue pour permettre l'équilibre de tous les tissus avec le sang artériel, la cinétique d'élimination est alors l'image inversée de celle de l'absorption. Toutefois, cette situation n'est pratiquement jamais atteinte, et, à la fin de l'exposition, certains tissus sont généralement loin de la saturation. Ainsi, l'élimination pulmonaire du solvant dépend de la charge des différents organes qui est elle-même conditionnée par le type d'exposition réalisée. Dès la fin de l'inhalation du solvant, la concentration dans le sang veineux mêlé, et par conséquent celle dans le sang artériel et dans l'air alvéolaire, est déterminée essentiellement par la charge des tissus du groupe VRG en raison de leur comportement cinétique rapide. Dans une phase ultérieure, le groupe MG aura une importance prépondérante par rapport aux autres tissus et finalement, plusieurs heures après la fin de l'exposition, le groupe FG conditionne à lui seul l'élimination pulmonaire du solvant. Ces différents processus d'excrétion sont à l'origine de l'utilisation de l'analyse des toxiques dans l'air expiré dans le but de déterminer le degré d'exposition ou d'imprégnation.

b) Excrétion urinaire

L'excrétion urinaire est une voie d'élimination très importante pour les composés polaires (métabolites généralement), mais négligeable pour ceux non-polaires et liposolubles (la plupart des solvants). Elle comporte trois processus différents:

- la filtration glomérulaire
- le transport tubulaire passif
- le transport tubulaire actif

La filtration glomérulaire produit un ultrafiltrat au plasma

contenant le solvant et ses métabolites à la même concentration que dans le plasma. C'est un processus passif qui obéit aux lois de l'osmose. La formation de l'ultrafiltrat glomérulaire dépend essentiellement de la perméabilité de la membrane des capillaires glomérulaires et de la pression efficace de filtration qui est la résultante de la pression hydrostatique intracapillaire, de la pression osmotique et de la pression intracapsulaire.

Lors du transport tubulaire passif, l'épithélium tubulaire, particulièrement dans le tube distal, se comporte comme une membrane lipodique permettant le transfert de substances liposolubles non ionisées. Celles-ci sont donc réabsorbées dans la circulation sanguine, c'est le cas de la majorité des solvants, alors que les composés peu liposolubles et ionisables, tels que la plupart des métabolites, sont partiellement excrétés.

Au contraire du transport tubulaire passif, le transport actif consiste essentiellement en un mécanisme sécréteur. De nombreux métabolites polaires et faiblement lipophiles sont excrétés par ce processus du plasma directement dans l'urine tubulaire. Il est important de noter que dans ce cas, à l'inverse des autres types de transport, les composés polaires peuvent entrer en compétition, ce qui produit généralement une réduction de leur vitesse d'excrétion urinaire.

I. METHODES DE CONTROLE DE L'EXPOSITION AUX SOLVANTS ORGANIQUES

Les solvants organiques, absorbés et distribués dans les différents tissus de l'organisme, peuvent atteindre certains sites actifs ou récepteurs biologiques et provoquer par interaction avec ceux-ci des manifestations toxiques.

L'ampleur de leurs effets varie en intensité et en nature selon la dose absorbée ou plus précisément selon la quantité de toxique étant parvenue au récepteur et la fréquence de l'exposition au solvant (exposition aiguë, subaiguë ou chronique).

Afin de prévenir de tels effets, il est nécessaire de définir des critères et des standards d'expositions non dangereuses, qui permettent, par comparaison critique, de caractériser, d'interpréter et de modifier, si nécessaire, les conditions de travail. L'établissement de ces limites d'exposition est en général basé sur le concept de l'existence d'un seuil de toxicité au-dessous duquel aucun effet ne peut être observé. Toutefois, dans certains cas, par exemple les substances cancérogènes, l'existence d'un tel seuil est discutable¹¹⁻¹³.

Dans le présent chapitre, deux méthodes différentes mais complémentaires utilisées pour le contrôle de l'exposition aux solvants sont décrites: la mesure des concentrations de solvant aux emplacements de travail et l'emploi de tests biologiques d'exposition.

Concentrations dans l'air aux places de travail

Valeurs MAC

La détermination des concentrations de solvants dans l'air respiré permet d'estimer le degré d'exposition des personnes concernées et leur risque d'intoxication. En effet, la quantité de toxique présent au niveau des récepteurs dépend dans une large mesure de la concentration de solvant inhalée.

L'évaluation du risque se fait par comparaison critique avec des "valeurs limites admissibles" désignées généralement par les abréviations suivantes: MAC (Maximum Allowable Concentration, MAK (Maximale Arbeitsplatz Konzentration), TLV (Threshold Limit Value). L'établissement de ces valeurs de référence repose en premier lieu sur des connaissances toxicologiques qui sont obtenues par¹⁴⁻¹⁶

- expérimentation humaine sur des volontaires ou obtention de données dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques,
- expérimentation animale comprenant l'inhalation et l'ingestion aiguë et chronique.
- analogie entre les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique.

Seul un faible pourcentage des valeurs MAC proposées repose sur des données obtenues à l'aide de ces trois approches simultanément. En fait de façon générale, les informations proviennent de l'une ou l'autre de ces méthodes d'investigation. De plus, alors que ces résultats toxicologiques sont des paramètres objectifs, le développement de "valeurs limites admissibles" repose aussi sur un certain nombre de choix et des critères subjectifs. Ces derniers facteurs ont donné naissance à deux philosophies très différentes qui sont utilisées pour établir les valeurs MAC: celle des Russes et celle des Américains.

En URSS, la définition officielle des MAC est la suivante¹⁷: "les concentrations maximales admissibles de substances nocives dans l'air des locaux de travail sont les concentrations qui, en cas d'exposition du travailleur pendant huit heures par jour tout au long de sa vie, ne provoquent chez lui, au cours du travail lui-même ou à longue échéance, aucune maladie ou altération de son état de santé décelable par les méthodes de recherche actuelles". Pour les USA¹⁸, la valeur limite est définie comme étant la concentration moyenne dans l'air à laquelle "presque tous les ouvriers peuvent être exposés jour après jour (8 heures par jour, 40 heures par semaine) sans effet adverse. En raison des grandes différences de sensibilité dont témoignent les individus, un faible pourcentage d'ouvrier peut être incommodé par certaines substances présentes à des concentrations égales ou inférieures à cette valeur limite; un pourcentage encore plus faible peut être affecté plus sérieusement par l'aggravation d'un état préexistant ou par l'apparition d'une maladie professionnelle".

Alors que dans la définition russe, aucun ouvrier ne doit présenter d'altération de son état de santé lorsqu'il est exposé à la concentration MAC, dans la philosophie américaine il est admis qu'un faible pourcentage de ceux-ci peut être incommodé ou même malade. D'autre part, les Russes attribuent à la valeur MAC la notion de concentration limite à ne pas dépasser, même pendant un court laps de temps, alors que les Américains considèrent que la moyenne d'exposition durant la journée est plus représentative du risque réel. Selon ces derniers, il est par conséquent autorisé de dépasser pendant un certain temps (15 min) la valeur TLV, à condition de rester dans une certaine marge fixée pour chaque produit et de compenser ce dépassement par une diminution ultérieure de la concentration d'exposition.

En Europe occidentale, la plupart des pays utilisent les normes américaines en les adaptant en fonction de leurs connaissances ou de leurs possibilités d'application. En Suisse, la Caisse Nationale d'Assurance en cas d'Accidents (CNA) édite chaque année une liste des valeurs MAC en se basant principalement sur les valeurs américaines et allemandes. La CNA considère que les "valeurs limites de concentration (valeur MAC) indiquent la concentration dans l'air en une substance donnée qui, selon les connaissances actuelles, ne provoque pas d'atteinte à la santé chez la très grande majorité des personnes saines exposées, même lorsque l'exposition s'étend sur de relativement longues périodes de travail à raison de 8 à 9 heures par jour"¹⁹.

Tests biologiques d'exposition

Bien que l'utilité de la mesure des concentrations dans l'air aux places de travail pour la prévention des intoxications ne soit plus à démontrer, cette méthode de contrôle de l'exposition comporte, dans certains cas, des inconvénients qui empêchent de connaître le risque réel encouru par les personnes exposées²⁰⁻²⁴. Ainsi, les facteurs suivants peuvent réduire la valeur de cette technique de prévention:

- a) la réalisation d'un effort physique qui a pour conséquence d'augmenter la quantité de solvant absorbé,
- b) les fortes variations de concentration dans l'espace et dans le temps, de même que les expositions intermittentes qui rendent très difficile l'estimation de la dose absorbée,
- c) l'absorption simultanée par d'autres voies, telles que la

peau, qui augmente le risque d'intoxication,

- d) les habitudes de travail et la propreté individuelle,
- e) l'exposition extraprofessionnelle aux mêmes agents chimiques lors d'activités de loisir ou par l'environnement général (eau, air, alimentation),
- f) les caractéristiques et la susceptibilité individuelles au toxique considéré, telles que la taille, le poids, la capacité de biotransformation,
- g) l'exposition simultanée à d'autres substances, l'absorption de médicaments ou d'alcool, l'habitude de fumer (synergie, antagonisme).

C'est pourquoi il est nécessaire, dans de nombreuses situations industrielles, de posséder d'autres techniques de contrôle de l'exposition que la mesure des concentrations dans l'air.

Les tests biologiques d'exposition utilisés pour la prévention des intoxications professionnelles peuvent être divisés en deux grandes catégories selon leur conception:

- contrôle de l'exposition ou de la charge de l'organisme en toxique, par analyse de celui-ci ou de ses métabolites dans le sang, l'urine, l'air expiré, etc.,
- mesure de la réponse de l'organisme aux agents chimiques par mise en évidence de perturbations réversibles de certains systèmes biochimiques.

L'utilisation de ces techniques permet d'éviter la plupart des inconvénients décrits ci-dessus. En effet, dans ce cas l'organisme de l'ouvrier fonctionne comme enregistreur individuel de sa propre exposition. En outre les tests biologiques tiennent compte des habitudes professionnelles et

non-professionnelles, des différences individuelles, de l'hypersensibilité, de même que des expositions par d'autres voies que les poumons.

I.1.3 Etablissement de tests biologiques d'exposition

L'emploi de tests biologiques d'exposition nécessite l'établissement de "valeurs limites admissibles" permettant, par comparaison critique, d'estimer les conditions de travail. Ces valeurs peuvent être établies selon deux approches différentes en étudiant les relations existant entre le taux des indicateurs dans les liquides biologiques et soit le degré d'exposition, soit les effets provoqués par le toxique. Le second type de relation consiste en l'obtention de données toxicologiques, non plus en fonction de la dose absorbée comme cela se fait habituellement, mais en fonction de certains indices biologiques ou des taux de produits dans l'organisme. Alors que cette approche est théoriquement plus satisfaisante que la première, elle présente le désavantage de ne pas permettre l'utilisation de la plupart des données toxicologiques déjà à disposition. En conséquence, dans la majorité des cas, les études entreprises tendent à définir les relations existant entre les "valeurs limites admissibles" dans l'air (MAC) et la réponse des indicateurs biologiques.

Ces relations sont influencées par de nombreux facteurs dont la connaissance est indispensable à la fixation de tests biologiques.

a) Caractéristiques de l'exposition

La durée et la concentration d'exposition influencent évidemment la dose absorbée et les quantités stockées dans les différents tissus, déterminant ainsi le taux des indicateurs biologiques. D'autre part, la répétition et la fréquence de l'inhalation du toxique, de même que la réalisation d'un effort physique, jouent aussi un rôle très important mais variable d'un produit à l'autre suivant les caractéristiques physico-chimiques et métaboliques de ceux-ci.

b) Caractéristiques du solvant

Le comportement cinétique des solvants et de leurs métabolites dans l'organisme est déterminé par leurs caractéristiques physico-chimiques et métaboliques respectives, facteurs qui conditionnent notamment la période de prélèvement des échantillons et le choix des indicateurs biologiques les plus représentatifs. Ils déterminent aussi en partie l'influence des caractéristiques de l'exposition en particulier par accumulation dans les tissus, saturation métabolique, etc.

c) Caractéristiques individuelles:

Le taux des indicateurs biologiques est aussi conditionné par les caractéristiques anatomo-physiologiques (taille, poids, âge, sexe, quantité de tissus adipeux) et métaboliques (variations de la capacité de biotransformation) des individus exposés et peut donc varier d'une personne à l'autre. De même, l'alimentation, les activités extraprofessionnelles, ainsi que certaines habitudes personnelles, ont parfois une influence qui doit être prise en considération.

L'étude de ces différents facteurs et de leur influence sur les indicateurs biologiques a déjà été réalisée par de nombreux

groupes de recherche dont les méthodes peuvent être divisées en deux grandes catégories suivant l'approche utilisée:

- l'étude de l'absorption, du métabolisme et de l'excrétion des solvants organiques chez des volontaires exposés de façon contrôlée dans une chambre d'expérimentation toxicologique²⁵⁻³³,
- la mise en évidence des relations existant entre les indicateurs biologiques et le degré d'exposition lors d'enquêtes dans différentes branches de l'industrie³⁴⁻³⁶.

Malgré le très grand nombre de travaux réalisés jusqu'à ce jour, il faut admettre que les méthodes de contrôle biologique d'exposition n'ont pas encore atteint un stade de développement suffisamment avancé et que de nombreux problèmes subsistent encore, ce qui rend dans certains cas leur application difficile.

Une troisième approche de ces problèmes, encore très peu exploitée, peut être envisagée dans l'utilisation de modèles de simulation mathématiques^{39,40}. En effet, ceux-ci, développés sur la base des résultats d'études toxicocinétiques, permettent de simuler de multiples scénarios d'expositions industrielles et de dégager certaines relations possibles entre le degré d'exposition et les différents indicateurs biologiques.

PARTIE II

MESURE ET INTERPRÉTATION DES
COEFFICIENTS DE PARTAGE

II.1 INTRODUCTION ET APERCU BIBLIOGRAPHIQUE

L'absorption, la distribution et l'élimination des solvants organiques dans le corps humain sont déterminées en majeure partie par leur affinité pour les principaux matériaux biologiques tels que l'eau, les protéines et les lipides^{27,41}. De plus, leurs solubilités dans ces différents milieux conditionnent, en partie tout au moins, l'ampleur de certains effets toxiques⁴¹. Alors que ces caractéristiques physico-chimiques sont assez bien connues pour certains gaz anesthésiants, les connaissances actuelles concernant les solvants fréquemment utilisés dans l'industrie s'avèrent être souvent restreintes et fragmentaires.

Nous avons donc entrepris, pour une série de solvants organiques courants, la mesure des coefficients de partage entre l'air et

- l'huile d'olive, qui est généralement considérée comme un modèle satisfaisant des graisses humaines⁴²,
- l'eau, qui est le constituant le plus abondant des liquides biologiques,
- le sang, qui est responsable du transport des solvants dans l'organisme.

Définitions

La solubilité d'un gaz i dans un liquide est caractérisée par sa constante de Henry k_H définie par l'équation:

$$p_i^L = k_H \cdot x_i$$

ou p_i est la pression partielle du gaz i dans la phase gazeuse

x_i est la fraction molaire de i dans la phase liquide.

D'autre part, le coefficient de partage d'un gaz entre un liquide et l'air peut être défini par:

$$K_1 = X_i^{(l)} / X_i^{(g)}$$

où $X_i^{(l)}$ et $X_i^{(g)}$ sont respectivement les fractions molaires du composant i dans les phases liquide et gazeuse. Lorsque les fractions molaires sont très faibles, $X_i^{(l)}$ peut être remplacé par la concentration $[C_i^{(l)}]$, alors que $X_i^{(g)}$ devient proportionnelle à p_i en considérant la phase gazeuse comme parfaite. On obtient donc un nouveau coefficient de partage λ_1 proportionnel à K_1 :

$$\lambda_1 = [C_i^{(l)}]_{RT/p_i}$$

En tenant compte de la loi de Henry, on constate que λ_1 est directement proportionnel à k_H . Dans le présent travail, les termes "coefficient de partage" et "solubilité" seront donc utilisés indifféremment pour désigner λ_1 . De plus, puisque la valeur numérique de λ_1 varie suivant les unités utilisées, les concentrations dans les phases gazeuse et liquide seront toujours exprimées en quantités de composé par unité de volume.

.1.1 Revue des techniques expérimentales

Dans le présent chapitre, seules les méthodes expérimentales utilisées dans la détermination des coefficients de partage entre un gaz et un liquide seront présentées. Il existe en effet de nombreux travaux consacrés à l'équilibre liquide-

liquide⁴³, mais ceux-ci n'ont qu'un intérêt limité dans le cadre des études entreprises ici. De même, les techniques utilisables pour la mesure de l'équilibre gaz-liquide à de fortes concentrations⁴⁴ (manométrie, volumétrie) ne seront pas considérées. Les méthodes proposées pour la détermination des coefficients de partage peuvent être classées schématiquement en deux groupes: les méthodes dynamiques et statiques.

a) Méthodes dynamiques

Celles-ci reposent essentiellement sur l'utilisation de la chromatographie gaz-liquide. Cette technique, simple et rapide, a été mise en oeuvre à de très nombreuses reprises pour la détermination de certains paramètres thermodynamiques⁴⁵⁻⁵¹. Par contre, son emploi dans l'évaluation des coefficients de partage des solvants organiques utilisés dans l'industrie n'est que très récent^{52,53}. Cette méthode chromatographique est basée sur la relation existant entre le temps de rétention d'une substance et sa solubilité dans la phase liquide stationnaire de la colonne. Elle nécessite d'une part la connaissance des caractéristiques de la colonne (quantité de phase liquide fixée sur le support), d'autre part la mesure du gradient de pression à travers celle-ci, du débit de gaz vecteur et du temps de rétention de la substance considérée, ainsi que celui d'un produit non-absorbé dans la phase liquide. Cette technique est facilement applicable au cas de la détermination des coefficients de partage entre un gaz et un liquide ayant une pression de vapeur faible à la température de mesure. Dans le cas contraire, les pertes de phase liquide stationnaire par évaporation interdisent la connaissance précise du poids de celle-ci dans la colonne. Toutefois, pour éviter cet inconvénient certains auteurs⁵⁴⁻⁵⁷ ont proposé, pour le cas de solvants

volatils (par ex. H_2O), de prévenir les pertes de phase par saturation, à la température de mesure, du gaz porteur avec le même liquide que celui fixé sur la colonne. D'autre part, afin d'obtenir le coefficient de partage représentatif de l'équilibre air-liquide, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de phénomènes d'adsorption à la surface du liquide et du support. Ceci peut être contrôlé en testant la cohérence des résultats obtenus après variation des paramètres physiques de la colonne (longueur, quantité de phase stationnaire) ou du débit de gaz porteur⁵⁹. Cependant, si tel n'était pas le cas, diverses techniques expérimentales ont été développées⁶⁰⁻⁶², permettant d'éliminer l'influence de ces phénomènes parasites.

Une seconde méthode qui peut être considérée comme dynamique, la tonométrie, a été largement utilisée pour la détermination de la solubilité des gaz anesthésiants dans différents milieux biologiques⁶³⁻⁶⁷. Elle consiste en l'équilibrage dynamique de la phase liquide avec un courant d'air contenant le produit étudié. Les concentrations de celui-ci sont ensuite déterminées dans les deux phases par chromatographie en phase gazeuse. Cette technique présente le grand avantage, par rapport à la précédente, d'éviter toute perturbation des résultats par l'apparition de phénomènes d'adsorption. Par contre, elle demande l'analyse du produit considéré dans l'air et dans la phase liquide, et par conséquent l'établissement de courbes d'étalonnage, pour chaque produit et chaque phase liquide étudiés.

b) Méthodes statiques

Les méthodes statiques consistent en l'équilibrage du produit considéré entre l'air et le liquide par agitation de ces deux phases dans un récipient fermé. Sur la base

de ce principe de nombreuses techniques expérimentales ont été utilisées pour la détermination des coefficients de partage.

Ainsi STOELING et ELLIS^{68,69}, et NIAZI et CHIOU⁷⁰ déterminent les coefficients de partage à partir des concentrations de produit dans l'air et dans la phase liquide. Celles-ci sont déterminées par chromatographie en phase gazeuse ou par comptage des rayonnements en utilisant des produits marqués (Cl³⁸ haloalcanes)⁷¹⁻⁷³. D'autre part, LARSON⁸¹, et NIAZI et coll.^{70,74,75}, dans certains de leurs travaux, obtiennent les coefficients de partage par mesure des volumes des deux phases, de la concentration dans l'air après équilibre, ainsi que de la quantité totale de produit injecté dans le récipient. Alors que ces différentes techniques ont toutes en commun la nécessité d'établir des courbes d'étalonnage pour chaque produit et chaque phase utilisée, d'autres auteurs ont imaginé des méthodes expérimentales permettant de déterminer les coefficients de partage sans avoir recours à la connaissance absolue des concentrations dans les phases considérées. Ainsi, CHANG et coll.⁷⁶ et SATO et coll.^{32,77-79} analysent les phases gazeuses de deux récipients identiques, dans lesquels le produit considéré a été préalablement injecté et dont un contient le liquide étudié. Le coefficient de partage est alors calculé à l'aide des volumes de liquide et de gaz utilisés et à partir du rapport des signaux obtenus lors de l'analyse des phases gazeuses des deux flacons. De leur côté GIBBS et coll.⁸⁰ basent leur détermination des coefficients de partage sur la mesure de la variation de la concentration de produit dans l'air après mise en équilibre de celui-ci avec un volume connu de liquide. Ces différentes méthodes reposent toutes sur la mesure de la variation de la concentration de produit dans la phase

gazeuse après équilibre avec le liquide dans un récipient de volume fixe.

D'autre part, VAN REES⁸² et surtout VITENBERG et coll.⁸³ utilisent un principe analogue aux travaux précédents tout en réalisant les différents équilibres dans un récipient de volume variable constitué par une seringue à gaz. Cette technique a l'avantage de faciliter le prélèvement de la phase gazeuse pour l'analyse et surtout de permettre la détermination d'une très grande gamme de coefficients de partage grâce à la flexibilité du système utilisé.

I.1.3 Coefficients de partage proposés par d'autres auteurs

Le tableau II.1 présente les valeurs obtenues par différents auteurs pour les coefficients de partage entre l'air et certains milieux biologiques à 37°C. Il s'agit essentiellement de gaz anesthésiants (tableau II.1a), qui ont été déjà largement étudiés, et de quelques solvants industriels couramment utilisés: hydrocarbures aromatiques (tableau II.1b) et chlorés (tableau II.1c).

Tableau II.1a Coefficients de partage entre l'air et différents milieux biologiques à 37°C.
Gaz anesthésiants⁴².

Gaz anesthésiant	Milieu biologique										
	Eau	Sang	Matière grise	Matière blanche	Coeur	Rein	Foie	Poumon	Muscle	Tissus Adipeux	Huile
chloroforme	4,0	8	16	24	8	11	17	7	12	220	400
cyclopropane	0,21	0,55	0,8	2	1	0,4	0,6	-	0,4	8	11,5
diéthyléther	13	12	12	13	12	10	11	15	10	50	65
divinyléther	1,4	2,6	3	4	-	2	3	-	2	40	60
enflurane	0,78	1,9	-	-	-	-	-	-	-	70	98
éthylène	0,090	0,150	-	-	-	-	-	-	-	0,95	1,27
fluoroxène	0,85	1,4	1,6	2,4	-	1,3	-	2	2	34	48
forane	0,62	1,4	-	-	-	-	-	-	-	68	97
halothane	0,80	2,4	5,0	8	7	3,5	6,0	-	6	155	220
krypton	0,051	0,06	-	-	-	-	-	-	-	0,33	0,45
méthoxyflurane	4,5	11	20	30	-	20	25	-	20	670	950
azote	0,0140	0,0150	-	-	-	-	-	-	-	0,054	0,070
oxyde d'azote	0,47	0,47	0,50	0,50	0,52	0,4	0,43	0,47	0,4	1,1	1,4
téflurane	0,32	0,60	1,08	1,15	-	-	1,02	-	2,26	20	29
trichloroéthylène	1,7	9	15	30	-	10	20	-	12	600	900
xénon	0,085	0,14	0,13	0,23	-	0-10	0,10	-	0,12	1,3	1,8

Tableau II.1b Coefficients de partage entre l'air et différents milieux biologiques à 37°C
pour les solvants aromatiques

Solvant	styrène		m-xylène			toluène				benzène		
	82	84	78 ¹	77,78	52	78 ¹	77,78	84	52	78 ¹	77,78	52
Milieu biologique	Kéf.											
Sang			37,36	29,03	42,1	16,99	14,64	11,2	15,6	10,70	7,82	5,5
Plasma			20,71			10,41				5,49		
Eau	4,38	2,4						1,9				
Huile d'olive	4160				4050				1380			461
Foie			112,45			45,83				17,23		
Rein			61,64			26,16				12,09		
Cerveau			123,66			59,99				20,65		
Poumon			78,08			32,62				13,37		
Coeur			77,71			35,68				15,41		
Muscle			60,52			20,05				11,56		
Moelle osseuse			1556,79			601,96				173,13		
Tissus adipeux			3446,71	3604,67		1922,59	1296,06			626,27	406,20	
Lécithine			1799,78			608,76				196,42		
Trioléine			4621,37			1726,47				535,68		
Cholestérol			118,19			53,00				220,97		
Oléate de cholestérol			820,94			266,04				86,65		
Saindoux					2760				1270			424

1. chez le lapin

Tableau II.1c Coefficients de partage entre l'air et différents milieux biologiques à 37°C
pour les solvants chlorés

Solvant	chlorure de méthylène	chloroforme	1,1,1-tri- chloro- éthane	trichloroéthylène				tétra- chloro- éthylène
Milieu biologique	Réf.	52	54	79 ¹	79	52	84	84
Sang		10,8	2,9	22,82	9,92	9,0	8,2	12
Plasma								
Eau		7,5	0,71			714	1,6	0,47
Huile d'olive								
Foie				43,63				
Rein				40,02				
Cerveau				33,31				
Poumon				26,59				
Coeur				28,40				
Muscle				16,26				
Moelle osseuse								
Tissus adipeux					660,73	674,40		
Lécithine					387,90			
Trioléfine					848,24			
Cholestérol					52,15			
Oléate de cholestérol					261,93			
Saindoux						656		

1. chez le lapin

II.2 MESURE DES COEFFICIENTS DE PARTAGE HUILE D'OLIVE - GAZ

La détermination des coefficients de partage huile d'olive-air a été effectuée par la méthode chromatographique basée sur la relation existant entre le volume de rétention corrigé d'un produit et sa solubilité dans la phase liquide de la colonne⁸⁵.

$$\lambda_{\text{huile}} = (V_R^O - V_M^O) \rho_{\text{huile}} / W_{\text{huile}} \quad (\text{II.1})$$

- où V_R^O = volume de rétention corrigé du produit à la température de la colonne
 V_M^O = volume mort corrigé à la température de la colonne
 ρ_{huile} = densité de l'huile d'olive à la température de mesure
 W_{huile} = poids d'huile d'olive dans la colonne

Le volume de rétention corrigé V_R^O s'exprime par la relation:

$$V_R^O = 1,5 t_R D [(p_i/p_o)^2 - 1] / [(p_i/p_o)^3 - 1] \quad (\text{II.2})$$

avec t_R = temps de rétention

D = débit de gaz porteur (azote)

p_i = pression à l'entrée de la colonne

p_o = pression à la sortie de la colonne

De plus, le volume mort de la colonne peut être déterminé par injection d'un composé insoluble dans la phase ou d'un mélange de trois hydrocarbures homologues contenant respectivement n_1 , n_2 et n_3 atomes de carbone⁸⁶. Dans ce dernier cas, les hydrocarbures doivent être choisis selon l'équation suivante:

$$n_2 - n_1 = n_3 - n_2$$

Le volume mort V_M peut alors se calculer par la relation:

$$V_M = (V_2^2 - V_3 V_1) / (V_3 + V_1 - 2V_2)$$

où V_1 , V_2 et V_3 sont les volumes de rétention des trois homologues. La valeur obtenue pour V_M est alors corrigée selon la relation II.2 et utilisée dans la formule II.1.

Cette méthode chromatographique a été utilisée pour la détermination des coefficients de partage λ_{huile} à 37°C de trois séries d'hydrocarbures utilisés dans l'industrie: 8 solvants aliphatiques, 6 aromatiques et 10 chlorés.

II.2.1 Description de la méthode

a) Appareil

Les mesures ont été effectuées sur un chromatographe en phase gazeuse Perkin Elmer F11 (I) équipé d'un détecteur FID (II) et d'une vanne à gaz de 1 ml (III) thermostatisée à 37,0 $\pm$ 0,1°C. L'azote, utilisé comme gaz vecteur, a été préchauffé à travers une spirale en Cu (IV) maintenue dans un thermostat à la même température que la colonne (V) (37,0 $\pm$ 0,05°C). La pression à l'entrée de la colonne a été mesurée à l'aide d'un manomètre à mercure (VI) monté sur le bloc d'injection liquide alors que la sortie de celle-ci était à pression ambiante. Le débit de gaz vecteur a été réglé par un robinet à pointeau de précision (VII) et mesuré à l'aide d'un "bubble meter" à la sortie de la colonne respectivement avant et après chaque série de mesures. Un rotamètre de précision (VIII), placé à l'entrée de l'appareil, permettait de plus de contrôler la stabilité du débit d'azote durant les déterminations. La figure II.1 présente de façon schématique l'appareillage utilisé. Le volume mort

de la colonne a été déterminé selon la méthode de PETERSON et HIRSCH⁸⁶ par extrapolation des temps de rétention de trois composés homologues (n-hexane, n-heptane, n-octane). Les temps de rétention apparents ont tous été mesurés à l'aide d'un enregistreur Perkin Elmer 56 (IX).

b) Produits

L'huile d'olive, de qualité Ph HVI a été obtenue de Siegfried AG, Zofingen, Suisse. Avant l'emploi, elle a été traitée sous vide (15 mmHg) à 25°C pendant 15 heures afin d'éliminer d'éventuels composés volatils, et ensuite caractérisée par détermination de sa composition en acides gras⁸⁷. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau II.2. La densité a été mesurée à 22°C (0,9059)

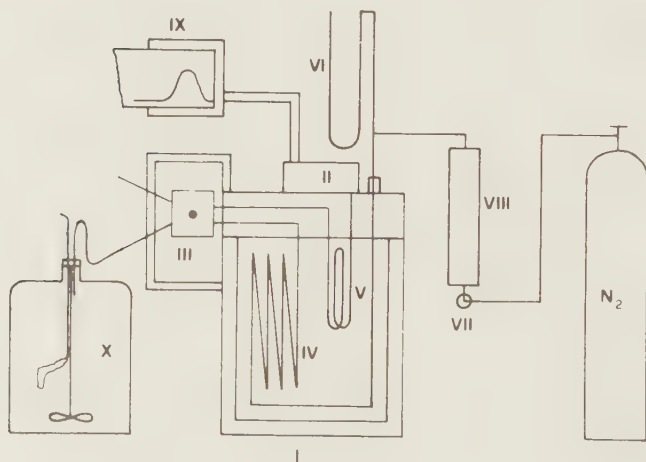


Figure II.1 Schéma de l'appareil utilisé pour la détermination des coefficients de partage huile d'olive-air.

et recalculée à 37°C (0,8980)⁸⁸. Tous les solvants utilisés étaient de qualité puriss p.a. (Fluka, Buchs, Suisse ou Merck, Darmstadt, RFA) sauf le cyclohexène (puriss, Fluka), l'isooctane, le 1,1-dichloroéthane, le 1,1,2-trichloroéthane, le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (purum, Fluka), le styrène (stabilisé, Siegfried), le tétrachloroéthylène (très pur, Merck) et le 1,1,1-trichloroéthane (non stabilisé, Dow Chemical Europe, Zurich, Suisse).

c) Colonnes

L'huile d'olive a été déposée sur le support Gas-Chrom Q (100-120 mesh, Applied Sciences Laboratories Inc.) par "batch coating"⁸⁵. Le pourcentage exacte de phase liquide

Tableau II.2 Composition en acides gras de l'huile d'olive (Ph HVI, Siegfried AG)

Acide gras	Pourcentage
palmitique	8,2
palmitoléique	0,5
stéarique	3,4
oléique	81,3
linoléique	5,1
arachidique	0,5
linolénique	1,0

fixée sur le support a été déterminé par différence de poids avant et après extraction de l'huile d'olive au toluène. La couverture en huile d'olive a de plus été contrôlée par la même méthode à la fin de chaque série de

mesures. La perte de phase ainsi enregistrée ne dépassait dans aucun cas 2%. Quatre colonnes en verre ($\varnothing$ 3,2 mm) de longueurs variables et avec des pourcentages de phase différents ont été préparées. Les caractéristiques de celles-ci sont présentées dans le tableau II.3. Une cinquième colonne de 65 cm de longueur a de plus été préparée sans huile d'olive afin d'estimer les interactions des produits injectés avec le support.

Tableau II.3 Propriétés physiques des colonnes de chromatographie

Colonne	Longueur [cm]	Couverture [%]	Poids d'huile d'olive [g]
A	110	16,33	0,533
B	110	9,51	0,379
C	110	5,14	0,209
D	65	16,03	0,242

d) Procédure

Afin d'éviter l'apparition de fronts diffus dus à une vaporisation insuffisamment instantanée lors de l'introduction de l'échantillon, les solvants ont été injectés par l'intermédiaire de la vanne à gaz, sous forme d'un mélange air-vapeur préalablement préparé dans un récipient de 50 l (X). Les concentrations injectées étaient d'environ 200 ppm, mais des essais avec des concentrations dix fois plus petites ou dix fois plus grandes n'ont montré aucune modification des temps de rétention. Par ailleurs, tous les chromatogrammes obtenus étaient de forme gaussienne, indiquant que les isothermes régissant les équilibres de phases étaient linéaires.

II.2.2 Résultats et discussion

Les coefficients de partage huile d'olive - gaz ont été calculés à partir des temps de rétention, des débits de gaz vecteur et des gradients de pression à travers la colonne, en utilisant les équations II.1 et II.2.

Afin de tester la validité de la technique utilisée, les coefficients de partage ont été déterminés sur plusieurs colonnes ayant des caractéristiques différentes. Le tableau II.4 compare les résultats obtenus pour 9 solvants sur 4 colonnes de longueurs et de couvertures en huile d'olive variables. Ces valeurs représentent des moyennes de 2 à 4 déterminations réalisées avec des débits de gaz vecteur variant de 10 à 50 ml/min. Aucune variation

Tableau II.4 Coefficients de partage de 9 solvants déterminés sur 4 colonnes chromatographiques.

Produit	Colonne			
	A	B	C	D
trichloroéthylène	766	762	765	758
1,1,1-trichloroéthane	373	378	375	367
tétrachloroéthylène	2085	2068	2081	2047
chloroforme	427	431	422	416
tétrachlorure de C	438	435	432	424
benzène	502	503	493	489
toluène	1460	1465	1475	1438
m-xylène	4285	4337	4380	4307
styrène	5860	5808	5903	5768

systématique des coefficients de partage n'apparaît en fonction de la couverture en huile d'olive ou de la longueur de la colonne. De même, les coefficients de partage obtenus à des débits différents se sont révélés cohérents. Des mesures effectuées sur une colonne ne contenant que le support n'ont pas révélé de rétention importante des solvants sur Gas-Chrom Q. Il en résulte que les processus d'adsorption gaz-support et gaz-surface du liquide peuvent être considérés comme étant négligeables⁵⁸. Ainsi, les coefficients de partage mesurés correspondent donc bien à l'équilibre huile d'olive-gaz uniquement.

Les résultats obtenus pour les 24 hydrocarbures aliphatiques, aromatiques et chlorés étudiés, ainsi que les déviations standards et le nombre de mesures effectuées, sont présentés dans le tableau II.5. Ces coefficients de partage sont en bon accord avec ceux publiés récemment par SHERWOOD⁵² pour le trichloroéthylène (714), le benzène (461), le toluène (1380) et le m-xylène (4050). Par contre, le coefficient de partage obtenu pour le styrène est nettement supérieur à la valeur estimée (4160) par VAN REES⁸². De plus, la comparaison de nos valeurs avec celles mesurées avec des graisses humaines pour le benzène (406), le toluène (1296) et le m-xylène (3605) par SATO et coll.⁷⁸ est très satisfaisante et indique que l'huile d'olive peut être utilisée comme modèle pour l'étude du comportement des solvants dans les graisses de l'organisme. Une constatation identique peut d'ailleurs être faite en ce qui concerne le chloroforme, si l'on considère les valeurs trouvées par LOWE et HAGLER (340 et 394)⁸⁹.

Le tableau II.5 montre que, pour les n-alcanes, les coefficients de partage s'accroissent graduellement avec le poids moléculaire. De plus, la cyclisation ou l'introduction d'une

Tableau II.5 Coefficients de partage huile d'olive-gaz
de 24 solvants organiques à 37°C

No.	Solvant organique	λ_{huile}	Déviati standard [%]	Nombre de mesures
Hydrocarbures aliphatiques				
1	n-pentane	62	3,22	3
2	n-hexane	178	2,32	15
3	n-heptane	496	1,69	15
4	n-octane	1381	1,56	15
5	isooctane	418	0,86	3
6	cyclohexane	351	1,57	3
7	méthylcyclohexane	657	1,60	3
8	cyclohexène	454	1,67	3
Hydrocarbures aromatiques				
9	benzène	498	1,33	10
10	toluène	1460	1,51	9
11	o-xylène	5354	0,58*	2
12	m-xylène	4321	1,59	8
13	p-xylène	4161	2,17	3
14	styrène	5838	1,70	9
Hydrocarbures chlorés				
15	chlorure de méthylène	157	0,00	3
16	chloroforme	424	1,72	9
17	tétrachlorure de carbone	433	1,85	9
18	1,1-dichloroéthane	214	0,97	3
19	1,2-dichloroéthane	503	1,15	3
20	1,1,1-trichloroéthane	373	1,61	9
21	1,1,2-trichloroéthane	2113	0,51	3
22	1,1,2,2-tétrachloroéthane	11543	-	1
23	trichloroéthylène	763	1,78	10
24	tétrachloroéthylène	2072	1,38	9

* écart à la moyenne exprimé en pourcents

double liaison augmente leur solubilité. Il est intéressant de constater que dans le cas des solvants aromatiques, les coefficients de partage des isomères du xylène diffèrent entre eux (o-xylène > m-xylène > p-xylène). En ce qui concerne les hydrocarbures chlorés, on peut de même noter que les coefficients de partage des isomères géométriques sont fortement différents: en effet le 1,2-dichloroéthane est 2 fois plus soluble que le 1,1-dichloroéthane, alors que le 1,1,2-trichloroéthane l'est 5 fois plus que le 1,1,1-trichloroéthane. Le 1,1,2,2-tétrachloroéthane est le produit le plus soluble étudié dans ce travail. Son coefficient de partage doit peut-être être mis en relation avec le risque toxicologique élevé d'une exposition à ce solvant par inhalation (TLV 5 ppm). En effet, à toxicité égale, les substances les plus liposolubles présentent les risques les plus importants.

II.3 MESURE DES COEFFICIENTS DE PARTAGE EAU - AIR

La technique chromatographique précédemment décrite pour l'huile d'olive est difficilement applicable au cas de la détermination des coefficients de partage entre l'air et l'eau (λ_{H_2O}) qui a, d'une part une affinité relativement faible pour les solvants considérés, et d'autre part une pression de vapeur élevée à la température de mesure (37°C). C'est pourquoi nous avons utilisé dans ce cas une méthode statique qui s'inspire de la technique proposée par VITENBERG et coll.⁸³. Elle repose sur la mesure de la variation de la concentration du solvant dans l'air après équilibre avec la phase liquide dans un récipient de volume variable. Selon l'ordre de grandeur des solubilités à mesurer, deux procédures différentes ont été utilisées, afin de minimiser l'influence des erreurs analytiques sur le résultat final.

Pour la mesure des faibles λ_{H_2O} , un volume d'eau V_L connu précisément est équilibré avec un volume approximatif de mélange air-vapeur de solvant. La phase gazeuse est ensuite analysée par GLC. Après élimination totale de celle-ci, un volume d'air pur V_G précisément connu est introduit et équilibré avec la phase liquide. La concentration dans la phase gazeuse est à nouveau déterminée et le coefficient de partage peut être calculé par la formule suivante:

$$\lambda_{H_2O} = V_G / (F - 1) V_L \quad (II.3)$$

où F représente le rapport entre les concentrations de solvant dans l'air obtenues respectivement après le premier (C_1) et le second (C_2) équilibre. Si la réponse du détecteur utilisé est linéaire en fonction de la concen-

tration, ce rapport peut être remplacé par celui des signaux obtenus.

Pour la mesure des coefficients de partage élevés, on ajoute un volume d'eau V_L à un volume V_G précisément connu de mélange air-vapeur de solvant, analysé préalablement par GLC. Après équilibre des deux phases, la concentration de solvant dans l'air est à nouveau déterminée. Le coefficient de partage est alors calculé par la relation suivante:

$$\lambda_{H_2O} = V_G(F - 1)/V_L \quad (II.4)$$

Dans les deux cas, la mesure ne nécessite que la détermination de deux volumes et du rapport des réponses du détecteur de l'appareil analytique.

A l'aide de cette méthode, les coefficients de partage eau-air ont été déterminés à 37°C pour les mêmes hydrocarbures aromatiques (6) et chlorés (10) que ceux utilisés dans le chapitre précédent (II.2). Les solubilités dans l'eau des hydrocarbures aliphatiques n'ont toutefois pas été mesurées en raison de leur très faible affinité pour ce liquide.

II.3.1 Description de la méthode

a) Appareils

Le récipient de volume variable était constitué par une seringue à gaz de 50 ml en verre (I) munie d'un piston en téflon (II) (Hamilton, 1050 téflon TLL) et équipée d'une petite valve téflon (III) (Supelco, Inc., volume mort < 4 μ l) afin de garantir une bonne étanchéité. La seringue a été

modifiée en construisant une double paroi (IV) permettant une thermostatisation à $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ par circulation d'eau. Après calibration préalable de la seringue, les volumes ont pu être mesurés avec une précision de $\pm 0,5\%$.

La jonction entre la seringue et la vanne à gaz du chromatographe en phase gazeuse était assurée par un tube en téflon (V) ($\varnothing$ int. 2 mm, longueur 50 mm). Les analyses ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Perkin Elmer F11 équipé d'un détecteur FID et d'une vanne à gaz de 1 ml (VI) thermostatisée à 45°C afin de prévenir la condensation de la vapeur d'eau. L'azote a été utilisé comme gaz porteur et la colonne ($\varnothing$ int. 3 mm, longueur 1,5 m) contenait 3% de OV 17 sur Gas Chrom Q (100-120 mesh). Les conditions analytiques (température du four, débit de gaz porteur) ont été choisies pour chaque produit de manière à obtenir des temps de rétention compris entre 2 et 6 minutes.

b) Produits

L'eau utilisée comme phase liquide a été préalablement désionisée et distillée (Aquator 60E). La provenance et la qualité des différents solvants organiques étaient les mêmes que lors de la détermination des coefficients de partage huile d'olive-gaz (cf. II.2.1 b).

c) Procédure

Les différents appareils ont été stabilisés 1 heure au moins avant le début des mesures. Selon l'ordre de grandeur des coefficients de partage à déterminer, les conditions opératoires ont été les suivantes:

- Mesure des coefficients de partage < 6

Un volume d'eau compris entre 1 et 15 ml, déterminé par pesée, était mis en contact dans la seringue avec un certain volume d'air contenant environ 200 ppm de solvant, préparé préalablement dans un récipient en verre de 50 l par injection du solvant liquide et vaporisation. Après équilibre des deux phases obtenu par agitation mécanique durant 15 minutes, l'air était injecté lentement pour analyse dans la vanne à gaz du chromatographe par portions de 10 ml. Généralement, 2 à 3 injections étaient effectuées et les hauteurs de pics obtenues étaient enregistrées, la relation linéaire entre celles-ci et les concentrations ayant été préalablement contrôlée. Tout l'air présent dans la seringue était ensuite éjecté lentement et précautionneusement de manière à ne pas perturber l'équilibre établi. De l'air synthétique, chauffé à 37°C et saturé en vapeur d'eau, était ensuite introduit dans la seringue. Le volume d'air était déterminé par la position du piston et par le volume d'eau présent dans la seringue. Après agitation mécanique durant 15 minutes, le mélange air-vapeur de solvant était injecté lentement dans la vanne à gaz du chromatographe et analysé. Cette technique a été utilisée dans la détermination des coefficients de partage des solvants suivants: benzène, toluène, o-, m-, p-xylène, styrène, chlorure de méthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone, 1,1-dichloroéthane, 1,1,1-trichloroéthane, trichloroéthylène et tétrachloroéthylène.

- Mesure des coefficients de partage > 6

La seringue était complètement remplie avec un mélange air-vapeur de solvant d'une concentration d'environ 200 ppm préalablement préparée comme ci-dessus. Après une période de 15 minutes nécessaire à l'établissement de l'équilibre

thermique, 2 à 3 échantillons de 10 ml d'air étaient injectés lentement dans la vanne à gaz du chromatographe pour analyse. Le volume de mélange air-vapeur de solvant restant était mesuré par la position du piston et un volume d'eau précisément connu, compris entre 1 et 15 ml, était introduit dans la seringue. Après équilibre, la phase gazeuse était analysée par injection de 2 à 3 échantillons dans la vanne à gaz du chromatographe. Toutes les mesures ont été effectuées dans l'intervalle de réponse linéaire du détecteur. Cette technique a été utilisée dans la détermination des coefficients de partage des solvants organiques suivants: 1,2-dichloroéthane, 1,1,2-trichloroéthane, 1,1,2,2-tétrachloroéthane.

Pour chaque solvant, 4 à 6 déterminations ont été effectuées avec des volumes de liquide variables.

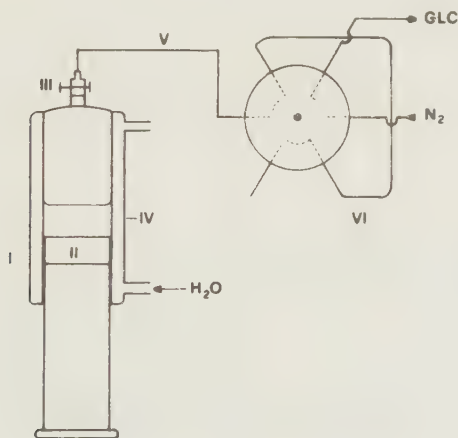


Figure II.2 Schéma de l'appareil utilisé pour la détermination des coefficients de partage eau-air

II.3.2 Résultats et discussion

Les coefficients de partage eau-air ont été calculés à partir des formules II.3 et II.4 à l'aide des volumes des phases gazeuse et liquide et du rapport des hauteurs de pics obtenues. Les résultats pour les différents solvants sont présentés dans la figure II.3 en fonction de l'inverse du volume de liquide utilisé. On peut constater que les valeurs obtenues sont indépendantes du volume d'eau employé lors de leur détermination. L'influence des phénomènes d'adsorption du produit sur les parois de la seringue ou sur le piston peut être discutée sur la base de la figure II.3. En effet, si dans le développement des équations II.3 et II.4 on tient compte des phénomènes d'adsorption en introduisant une fonction $f(C)$ représentant

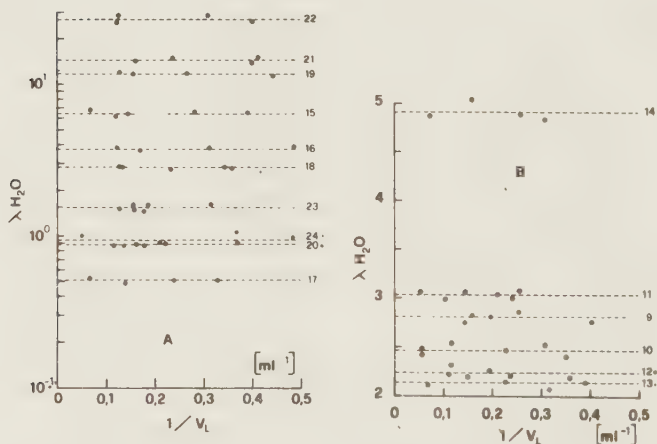


Figure II.3 Résultats des coefficients de partage eau-air à 37°C reportés en fonction de l'inverse du volume de phase liquide utilisé. A hydrocarbures chlorés, B hydrocarbures aromatiques.

la quantité de produit adsorbé par unité de surface à la concentration C, on obtient respectivement les deux relations suivantes:

$$\lambda'_{H_2O} = \lambda_{H_2O} + (S/V_L) [f(C_1) - f(C_2)] / (C_1 - C_2) \quad (II.5)$$

$$\lambda'_{H_2O} = \lambda_{H_2O} - (S/V_L) [f(C_1) - f(C_2)] / (C_1 - C_2) \quad (II.6)$$

où S = surface d'adsorption

λ'_{H_2O} = coefficient de partage calculé selon II.3 et II.4

λ_{H_2O} = coefficient de partage réel

On constate donc que lors de l'apparition de phénomènes d'adsorption, le second terme des équations II.5 et II.6 est différent de zéro, supprimant l'invariance du coefficient de partage en fonction de l'inverse du volume de phase liquide. Ainsi, dans les conditions expérimentales utilisées et pour les produits étudiés, les phénomènes d'adsorption sont négligeables et n'interviennent pas dans le résultat final, tout au moins dans l'intervalle de la précision de la méthode.

Les résultats obtenus lors de la détermination des coefficients de partage eau-air sont résumés dans le tableau II.6 qui contient aussi la déviation standard et le nombre de mesures effectuées. La valeur trouvée pour le trichloroéthylène (1,54) est en bon accord avec celles obtenues à la même température avec d'autres techniques, en particulier par POWELL (1,55)⁹⁰, LOWE (1,58)⁶⁶, LOWE et HAGLER (1,51)⁸⁹ et BOCEK (1,52)⁵³. Par ailleurs, le coefficient de partage du chloroforme correspond bien à ceux proposés par LOWE (3,82)⁶⁶, OKUDA (3,70)⁵¹, LOWE et HAGLER

Tableau II.6 Coefficients de partage eau-air de 16 solvants organiques à 37°C

N°.	Solvant organique	λ_{H_2O}	Déviati standard [%]	Nombre de mesures
Hydrocarbures aromatiques				
9	benzène	2,81	1,85	5
10	toluène	2,47	2,11	6
11	o-xylène	2,05	2,64	6
12	m-xylène	2,25	2,69	5
13	p-xylène	2,14	2,34	5
14	styrène	2,31	2,46	4
Hydrocarbures chlorés				
15	chlorure de méthylène	6,46	5,11	5
16	chloroforme	7,76	2,15	4
17	tétrachlorure de carbone	8,81	1,36	4
18	1,1-dichloroéthane	2,81	1,40	5
19	1,2-dichloroéthane	11,11	2,48	4
20	1,1,1-trichloroéthane	6,88	2,21	5
21	1,1,2-trichloroéthane	11,16	8,86	4
22	1,1,2,2-tétrachloroéthane	6,90	6,34	4
23	trichloroéthylène	1,84	2,14	6
24	tétrachloroéthylène	6,94	9,17	5

(3,88)⁸⁹, BACHOFEN et FAHRI (4,04)⁹², et BOCEK (3,51)⁵³.
Il en va de même pour les résultats obtenus par ULFVARSON
et OVRUM⁸⁴ pour le chlorure de méthylène (7,5) et pour le
1,1,1-trichloroéthane (0,71). Cependant, le coefficient de
partage mesuré par ces auteurs pour le tétrachloroéthylène
(0,47) est nettement inférieur à celui obtenu dans ce
travail. En ce qui concerne les hydrocarbures aromatiques,
les valeurs déterminées pour le toluène et le styrène par
respectivement ULFVARSON (1,9)⁸⁴ et ULFVARSON (5,4)⁸⁴ et
VAN REES (4,38)⁸² sont du même ordre de grandeur que celles
présentées dans le tableau II.6.

II.4 MESURE DES COEFFICIENTS DE PARTAGE SANG - AIR

La technique expérimentale utilisée dans la détermination des coefficients de partage entre l'eau et l'air est facilement applicable au cas du sang. Le présent chapitre résume les résultats obtenus lors de la mesure des solubilités de 16 hydrocarbures (10 chlorés et 6 aromatiques) dans le sang humain à 37°C.

II.4.1 Description de la méthode

a) Produits

La provenance et la qualité des différents solvants organiques étaient les mêmes que lors de la détermination des coefficients de partage entre l'huile d'olive et l'azote (cf. II.2.1 b). Le sang a été prélevé à jeun chez 3 sujets humains de sexe masculin et en bonne santé. Pour chacun d'entre eux, 2 prises de 75 ml ont été effectuées à 1 mois d'intervalle. Ces échantillons ont été préservés avec 25 ml d'une solution anticoagulante U.S.P. XIX B (acide citrique 4,4 g/l, citrate de sodium dihydraté 13,2 g/l, dextrose monohydraté 14,7 g/l) permettant une conservation du sang durant 22 jours. Les différents sangs utilisés ont été caractérisés par des analyses dont les résultats sont présentés dans le tableau II.7. Les paramètres déterminés sont les suivants: hémoglobine, hématocrite, protéines totales dans le sérum, triglycérides et cholestérol⁹³⁻⁹⁷. Les sangs IA et IB, de même que IIA et IIB, et IIIA et IIIB, proviennent respectivement des mêmes sujets. Les échantillons de sang ont tous été conservés à 3-4°C et ont toujours été manipulés dans des conditions stériles, afin d'éviter leur détérioration précoce.

Tableau II.7 Résultats des analyses de sang

Paramètre		Echantillon de sang					
		IA	IIA	IIIA	IB	IIB	IIIB
hématocrite	vol.%	44	47	44	50	49	48
hémoglobine	g/dl	10,0	17,1	16,2	16,6	16,6	16,4
protéines	g/l	82	82	79	78	77	73
cholestérol	g/l	2,9	2,7	2,1	3,0	2,5	2,0
triglycérides	mmol/l	1,89	1,01	1,19	1,65	1,04	0,81

b) Procédure

La seringue et les appareils analytiques utilisés étaient les mêmes que ceux décrits pour la détermination des coefficients de partage eau-air (cf. II.3.1 a). Comme précédemment, afin de minimiser l'influence des erreurs analytiques sur le résultat final, deux procédures différentes ont été utilisées, selon l'ordre de grandeur du coefficient de partage à mesurer. Pour les solvants faiblement solubles dans le sang (tétrachlorure de carbone, 1,1-dichloroéthane, 1,1,1-trichloroéthane) ($\lambda < 6$) la technique expérimentale a été quelque peu modifiée en raison de l'apparition d'une légère mousse sur le sang après agitation, ce qui rendait impossible l'élimination totale de la phase gazeuse. La nouvelle procédure a consisté en l'introduction d'un volume de sang V_L de 3 à 5 ml dans la seringue. Ensuite, ce liquide était mis en contact avec un certain volume d'air contenant approximativement 200 ppm de solvant. Après équilibre des deux phases obtenu par agitation mécanique durant 30 à 60 minutes, l'air était injecté lentement pour analyse dans la vanne à gaz du chromatographe par portions de 10 ml. L'air encore présent dans la seringue était alors

éjecté précautionneusement jusqu'à ce qu'il n'en restât qu'un faible volume V_{G1} déterminé par la position du piston et le volume de sang. De l'air synthétique (V_{G2}), chauffé à 37°C et saturé en vapeur d'eau, était à nouveau introduit dans la seringue et, après agitation mécanique, la phase gazeuse était analysée. Le coefficient de partage était alors calculé par la formule suivante:

$$\lambda'_{\text{sang}} = \left[V_{G2} - V_{G1}(F - 1) \right] / (F - 1)V_L \quad (\text{II.7})$$

où λ'_{sang} représente le coefficient de partage entre le sang préservé et l'air, et F est le rapport entre les concentrations de solvant dans l'air (ou des réponses du détecteur) obtenues respectivement après le premier et le second équilibre. Pour la détermination des coefficients de partage des solvants fortement solubles dans le sang ($\lambda > 6$), la méthode utilisée était la même que celle décrite précédemment pour l'eau avec toutefois une modification du temps d'agitation nécessaire à l'établissement de l'équilibre (30 à 60 minutes). Cette technique a été utilisée pour la détermination de la solubilité des solvants suivants: benzène, toluène, o-, m-, p-xylène, styrène, chlorure de méthylène, chloroforme, 1,2-dichloroéthane, 1,1,2-trichloroéthane, 1,1,2,2-tétrachloroéthane, trichloroéthylène, et tétrachloroéthylène.

Pour chaque solvant, le coefficient de partage a été déterminé séparément sur 3 échantillons de sang à raison de 2 mesures pour chacun d'entre eux. De plus, afin de tenir compte de l'effet de la dilution au sang par la solution anticoagulante sur les solubilités, les coefficients de partage entre cette dernière et l'air ont été mesurés pour chaque solvant.

4.2 Résultats et discussion

Les résultats obtenus pour les coefficients de partage entre le sang préservé avec 25% solution anticoagulante U.S.P. XIX B et l'air sont présentés dans le tableau II.8. Celui-ci contient λ'_{sang} moyen pour chaque échantillon de sang étudié, de même que la moyenne générale pour chaque solvant et la déviation standard correspondante. Il faut remarquer que cette dernière ne caractérise pas uniquement la précision de la méthode mais reflète aussi la dispersion des résultats d'un échantillon de sang à l'autre, qui est conditionnée essentiellement par leur composition. Ainsi, alors que les coefficients de partage de certains produits sont cohérents pour les différents échantillons (benzène, p-xylène, chlorure de méthylène, tétrachlorure de carbone, 1,2-dichloroéthane, 1,1,2,2-tétrachloroéthane, trichloroéthylène), ceux d'autres solvants présentent des variations significatives (9-18%) d'un échantillon à l'autre. Pour ces derniers, il ressort du tableau II.8 que les sangs IIIA et IIIB présentent systématiquement les valeurs les plus basses. Ceci pourrait être mis en relation avec leur relativement faible teneur en lipides (cholestérol, triglycérides) en comparaison de celle des sangs IA, IB, IIA et IIB.

Afin de tenir compte de l'effet de dilution de la solution anticoagulante, les coefficients de partage sang-air (λ_{sang}) ont été calculés à partir des résultats expérimentaux concernant l'équilibre sang préservé - air (λ'_{sang} , tableau II.8) en admettant que la solubilité dans un mélange est égale à la somme pondérée des solubilités individuelles. La relation utilisée est la suivante:

$$\lambda_{\text{sang}} = (\lambda'_{\text{sang}} - 0,25\lambda_{\text{sa}})/0,75 \quad (\text{II},8)$$

Tableau II.8 Résultats des coefficients de partage entre le sang préservé et l'air à 37°C

Solvant	Sang No.	λ'_{sang}	Moyenne	Déviati on standard [%]
benzène	IA	6,12 +0,15	6,03	2,38
	IIA	5,95 +0,11		
	IIIA	6,02 +0,01		
toluène	IA	13,39 +0,18	12,80	6,34
	IIA	13,18 +0,02		
	IIIA	11,82 +0,39		
o-xylène	IA	31,53 +1,02	30,19	7,21
	IIA	30,21 +2,08		
	IIIA	28,82 +1,66		
m-xylène	IA	28,69 +1,03	25,81	11,10
	IIA	25,91 +1,51		
	IIIA	22,84 +0,26		
p-xylène	IA	29,63 +3,49	28,89	9,05
	IIA	30,74 +1,52		
	IIIA	29,30 +1,61		
styrène	IA	46,76 +0,87	45,71	8,93
	IIA	49,43 +1,78		
	IIIA	40,94 +0,15		
chlorure de méthylène	IA	7,51 +0,01	7,58	4,12
	IIA	7,45 +0,40		
	IIIA	7,78 +0,14		
chloroforme	IB	9,02 +0,17	9,07	4,28
	IIB	9,45 +0,17		
	IIIB	8,75 +0,25		

Tableau II.8 (suite)

Solvant	Sang No.	λ'_{sang}	Moyenne	Déviati standard [%]
tétrachlorure de carbone	IE	3,37 +0,01	3,40	9,02
	IIB	3,48 +0,26		
	IIIB	3,33 +0,39		
1,1-dichloro- éthane	IB	5,06 +0,38	5,10	12,07
	IIB	5,47 +0,25		
	IIIB	4,29 +0,06		
1,2-dichloro éthane	IA	19,96 +0,19	19,47	2,31
	IIA	19,07 +0,16		
	IIIA	19,39 +0,19		
1,1,1-tri- chloroéthane	IB	3,61 +0,08	3,48	3,87
	IIB	3,47 +0,03		
	IIIB	3,35 +0,05		
1,1,2-tri- chloroéthane	IA	33,36 +0,01	32,68	6,86
	IIA	34,18 +2,17		
	IIIA	30,49 +0,56		
1,1,2,2-tétra- chloroéthane	IB	85,54 +0,70	85,54	2,77
	IIB	87,8 +1,19		
	IIIB	83,84 +2,51		
trichloro- éthylène	IA	8,10 +0,43	8,14	5,35
	IIA	8,14 +0,39		
	IIIA	8,17 +0,35		
tétrachloro- éthylène	IB	11,22 +0,09	10,42	6,23
	IIB	10,15 +0,27		
	IIIB	9,89 +0,06		

où 0,75 et 0,25 représentent respectivement les fractions de sang et de solution anticoagulante dans le mélange et où λ_{sa} est le coefficient de partage entre cette dernière et l'air. Les différents résultats obtenus pour λ_{sa} ont montré que, dans les limites des erreurs expérimentales, cette valeur est quantitativement égale au coefficient de partage entre l'eau et l'air qui lui est donc substitué dans l'équation II.8. Les résultats moyens obtenus pour l'équilibre sang-air sont présentés dans le tableau II.9 avec les déviations standards correspondantes, calculées par la méthode de propagation des erreurs à partir des déviations standards liées à λ'_{sang} et à λ_{H_2O} .

Pour certains solvants, la comparaison de nos résultats avec ceux obtenus par d'autres auteurs est rendue difficile en raison du manque de précisions données au sujet des conditions expérimentales, ou à cause des grandes différences existant entre celles-ci et les nôtres (domaine de concentrations utilisé, température d'équilibre, provenance et caractéristiques du sang, etc.). Toutefois, nos résultats sont en bon accord avec ceux publiés par SATO et coll.^{77,79} pour le benzène (7,72), le toluène (14,66), le m-xylène (29,03) et le trichloroéthylène (9,92). Il en va de même pour les coefficients de partage trouvés par ULFVARSON et coll.⁸⁴ pour le styrène (56) et le tétrachloroéthylène (12). Par contre, les valeurs mesurées par ces derniers auteurs pour le toluène (11,2), le 1,1,1-trichloroéthane (2,9) et le trichloroéthylène (8,2) sont sensiblement inférieures à celles du tableau II.9, alors que celle du chlorure de méthylène (10,8) est nettement supérieure. D'autre part, la comparaison de nos résultats avec les coefficients de partage mesurés in vivo par ASTRAND²⁷ pour le toluène (15-19) est tout à fait satisfaisante, alors que la valeur trouvée

Tableau II.9 Coefficients de partage sang-air de
16 solvants organiques à 37°C

No.	Solvant organique	λ_{sang}	Déviati standard [%]
Hydrocarbures aromatiques			
9	benzène	7,10	2,85
10	toluène	16,24	6,74
11	o-xylène	39,24	7,46
12	m-xylène	33,67	11,38
13	p-xylène	39,14	9,27
14	styrène	59,31	9,22
Hydrocarbures chlorés			
15	chlorure de méthylène	7,95	6,18
16	chloroforme	10,83	5,03
17	tétrachlorure de carbone	4,36	9,53
18	1,1-dichloroéthane	5,86	14,30
19	1,2-dichloroéthane	22,06	3,13
20	1,1,1-trichloroéthane	4,35	4,13
21	1,1,2-trichloroéthane	38,72	8,36
22	1,1,2,2-tétrachloroéthane	105,31	3,54
23	trichloroéthylène	10,34	5,75
24	tétrachloroéthylène	13,58	8,58

dans les mêmes conditions pour le chlorure de méthylène (9-12) est légèrement supérieure à celle mesurée dans notre travail.

II.5 INTERPRETATION DES COEFFICIENTS DE PARTAGE

II.5.1 Estimation de la solubilité dans les tissus

La solubilité des solvants organiques dans les différents tissus de l'organisme, souvent représentée par le coefficient de partage tissu-air (λ_T), est déterminée par leur affinité pour l'eau, les protéines et les lipides. Ainsi, LOWE et HAGLER⁸⁹ ont montré, pour quelques gaz anesthésiants que la solubilité dans un tissu donné peut être calculée avec une précision raisonnable à partir des coefficients de partage eau-air et lipides-air à l'aide de la relation empirique suivante:

$$\lambda_T = (f\lambda)_{H_2O} + (f\lambda)_{\text{céphaline}} + (f\lambda)_{\text{lécithine}} + \\ (f\lambda)_{\text{sphingomyéline}} + (f\lambda)_{\text{cholestérol}} + (f\lambda)_{\text{tri, lycérides}}$$

où $(f\lambda)_i$ représente le produit du coefficient de partage par la fraction f du composant i dans le tissu T . D'une manière générale, on peut donc admettre que la solubilité d'un solvant organique dans un tissu peut être approximée par une combinaison linéaire des affinités de celui-ci pour l'eau et les lipides. Une telle relation est très probable dans le cas des composants (H_2O , lipides) non-miscibles. Les lipides peuvent habituellement être représentés de façon satisfaisante par l'huile d'olive. Dès lors, on obtient la relation empirique suivante:

$$\lambda_T = A\lambda_{H_2O} + B\lambda_{\text{huile}}$$

où A et B sont des constantes arbitraires qui dépendent de la composition du tissu considéré.

Nous avons testé une telle relation pour le sang en utilisant les valeurs mesurées dans les chapitres II.2, II.3

et II.4 pour les coefficients de partage huile d'olive-air, eau-air et sang-air respectivement. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure II.4 qui a été établie à partir de l'équation suivante:

$$\lambda_{\text{sang}}/\lambda_{\text{H}_2\text{O}} = A + B\lambda_{\text{huile}}/\lambda_{\text{H}_2\text{O}} \quad (\text{II.9})$$

On constate une corrélation satisfaisante ($r = 0,971$) pour la série d'hydrocarbures étudiés (6 aromatiques et 10 chlorés). Toutefois, la dispersion observée dans certains cas indique l'existence d'interactions ne pouvant pas être décrites par la formule II.9, telles que par exemple l'affinité du solvant pour les protéines ou certains composants des hématocrites.

Au vu des résultats satisfaisants obtenus pour le sang, nous avons appliqué la formule II.9 à certains tissus de l'organisme en utilisant nos valeurs pour l'huile d'olive et l'eau, ainsi que celles proposées par d'autres auteurs pour certains gaz anesthésiants (tableau II.2) et celles présentées dans le tableau II.2 pour les coefficients de partage tissus-air. Les résultats obtenus pour les muscles, le cerveau, les reins, le foie et le coeur sont résumés respectivement dans les figures II.5 à II.9. Les corrélations mises en évidence par ces 5 graphiques sont très satisfaisantes, notamment si l'on tient compte de la diversité des substances considérées.

Il apparaît donc que les relations décrites dans les figures II.4 à II.9 peuvent être utilisées pour estimer, à partir de $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}$ et λ_{huile} , les solubilités dans certains tissus de l'organisme avec une précision suffisante pour l'étude de l'absorption et de l'élimination des substances liposolubles.

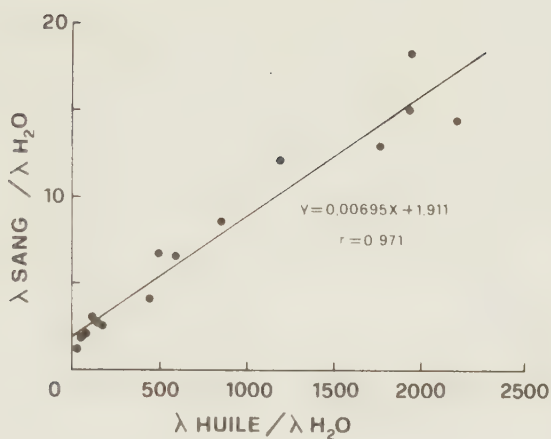


Figure II.4 Relation entre $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}$, λ_{huile} et λ_{sang} pour une série d'hydrocarbures (10 chlorés et 6 aromatiques).

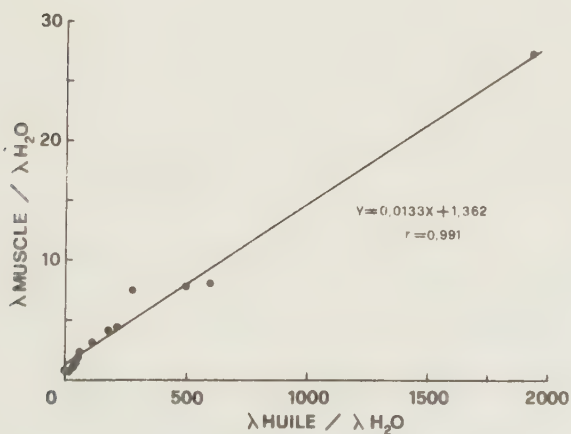


Figure II.5 Relation entre $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}$, λ_{huile} et λ_{muscles} pour 12 substances (solvants et gaz anesthésiants).

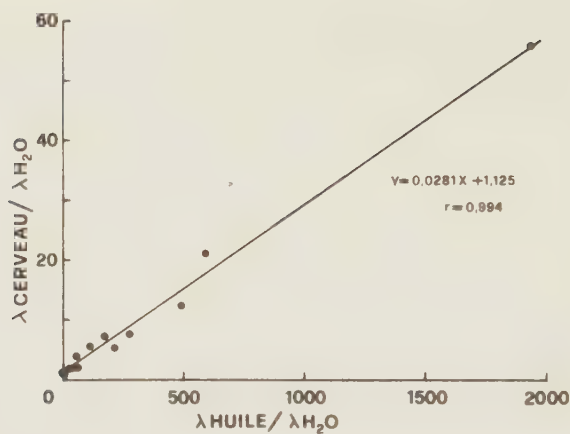


Figure II.6 Relation entre $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}$, λ_{huile} et λ_{cerveau} pour 12 substances (solvants et gaz anesthésiants).

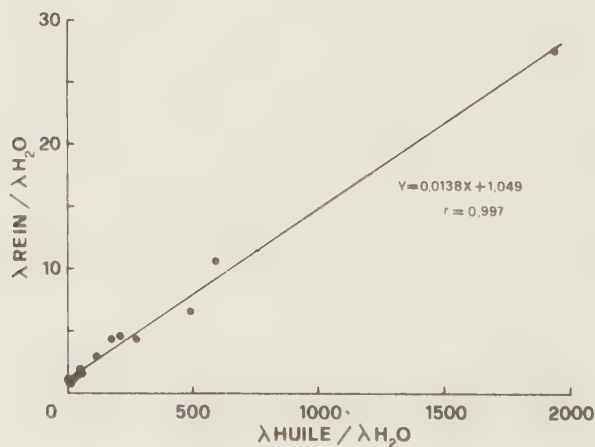


Figure II.7 Relation entre $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}$, λ_{huile} et λ_{reins} pour 12 substances (solvants et gaz anesthésiants).

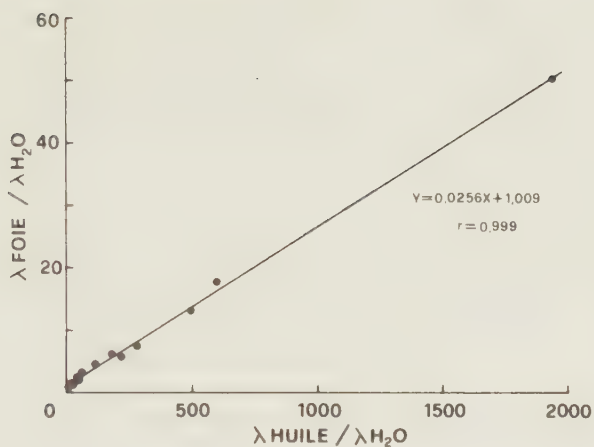


Figure II.8 Relation entre λ_{H_2O} , λ_{huile} et λ_{foie} pour 12 substances (solvants et gaz anesthésiants).

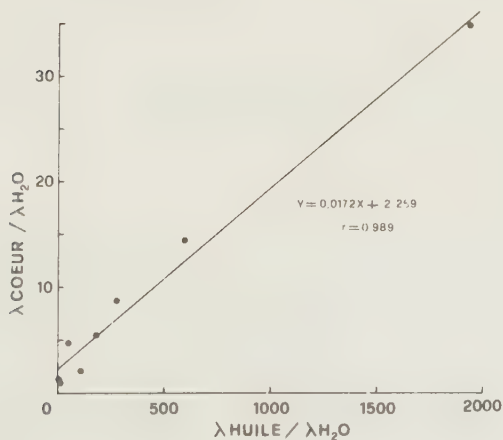


Figure II.9 Relation entre λ_{H_2O} , λ_{huile} et λ_{coeur} pour 12 substances (solvants et gaz anesthésiants).

I.5.2 Coefficients de partage et activité biologique

La mise en évidence des relations existant entre l'activité biologique des toxiques ou des médicaments et leurs propriétés structurales ou physico-chimiques a déjà fait l'objet de nombreuses études⁹⁸⁻¹⁰⁰. En particulier, les liens entre les effets toxiques des substances utilisées dans l'industrie et leurs propriétés physico-chimiques ont été explorés de façon systématique par plusieurs auteurs soviétiques¹⁰¹, afin de prédire l'activité biologique de nouvelles substances et d'établir leur valeur MAC.

A la suite des travaux de MEYER et de OVERTON¹⁰², de nombreuses études ont été entreprises pour élucider le mécanisme d'action des gaz anesthésiants. Il ressort de celles-ci qu'une relation linéaire existe entre le pouvoir anesthésiant d'une substance et sa solubilité dans les lipides (huile d'olive par exemple)¹⁰³⁻¹⁰⁵. Ceci proviendrait du fait que l'action des anesthésiants est non-spécifique et qu'elle dépend de leur concentration dans les lipides des cellules nerveuses. D'autre part, une proportionnalité identique a pu être mise en évidence par MORGAN et coll.⁷³ entre le pouvoir anesthésiant d'une série d'hydrocarbures aliphatiques chlorés et leur solubilité dans le sang à 40°C

Nous avons présenté dans la figure II.10 les effets narcotiques d'une série de 8 hydrocarbures chlorés¹⁰⁶ en fonction de leur coefficient de partage entre l'huile d'olive et l'air que nous avons déterminés précédemment (cf. II.2). La concentration narcotique utilisée C_N est la concentration dans l'air nécessaire pour produire la narcose chez le chat après 38 minutes d'inhalation. Une bonne corrélation existe entre ces deux paramètres, indiquant que l'action de ces substances sur le système nerveux central est essentiellement non-spécifique. En ce qui concerne les hydrocarbures aromatiques

et aliphatiques, une telle relation n'a pas pu être mise en évidence en raison peut-être de la provenance trop variable (auteur, espèce, conditions expérimentales) des données des effets toxiques de ces substances.

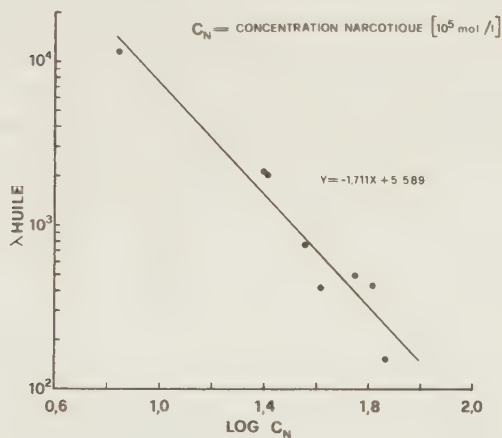


Figure II.10 Relation entre l'effet narcotique d'une série de solvants chlorés¹⁰⁶ et leur coefficient de partage huile d'olive-air.

D'autre part, MORGAN et coll.⁷² ont montré qu'il existe une relation significative entre la valeur MAC d'un solvant et sa solubilité dans le plasma à 20°C. Nous avons testé une telle relation pour les solvants chlorés étudiés en fonction de leur solubilité dans le sang. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure II.11 en fonction des valeurs TLV (ACGIH 1976). On peut constater une bonne relation linéaire, excepté pour le chloroforme et le tétrachlorure de carbone qui présentent des valeurs TLV inférieures

à celles prévisibles sur la base de leur coefficient de partage. Ceci pourrait être expliqué par l'apparition, pour ces deux solvants, de mécanismes de toxicité spécifiques. En ce qui concerne les solvants aromatiques, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence. En fait, la relation obtenue dans le cas des hydrocarbures chlorés peut être fortuite: elle indique que les valeurs MAC de ces produits ont toutes été établies sur la base d'un même effet toxique, probablement les atteintes du CNS. Dans les autres cas, les valeurs MAC sont basées sur des effets différents, et aucune comparaison ne peut être faite sur la base des propriétés physico-chimiques.

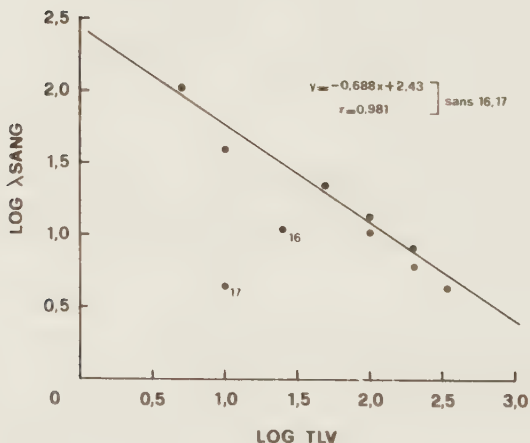


Figure II.11 Relation entre les valeurs TLV (ACGIH 1976) de 10 hydrocarbures chlorés et leur solubilité dans le sang.

PARTIE III

SIMULATION DE L'ABSORPTION, DE
L'EXCRETION ET DU METABOLISME
DU TRICHLOROETHYLENE

III.1 INTRODUCTION ET APERCU BIBLIOGRAPHIQUE

I.1.1 Modèles mathématiques

Les lois fondamentales qui gouvernent les processus d'absorption, de distribution et d'élimination des gaz et des vapeurs ont été essentiellement développées par des auteurs étudiant les produits anesthésiants. KETY², dans un excellent article, présente différentes théories utilisées pour expliquer le comportement des gaz dans l'organisme. Parmi celles-ci, on peut citer tout d'abord les modèles simples développés par ZUNTZ¹⁰⁷, VON SCHROTTER¹⁰⁸ et WIDMARK¹⁰⁹ qui considèrent que la concentration artérielle de gaz est constante tout au long de l'inhalation et que l'organisme n'est constitué que d'un seul tissu ayant la même affinité pour le gaz que le sang. HAGGARD¹¹⁰, de son côté, améliore les traitements mathématiques des auteurs précédents en tenant compte de la variation de la concentration artérielle de gaz ou de vapeur au cours de l'absorption. Pour leur part, MORALES et SMITH développent des équations permettant de décrire l'organisme comme étant constitué de plusieurs tissus placés en parallèle par rapport à la circulation sanguine. Finalement KETY et surtout COPPERMAN^{2,111} donnent une représentation mathématique des phénomènes d'absorption, de distribution et d'élimination très complète en tenant compte de la diversité des tissus de l'organisme, de la solubilité des gaz dans ceux-ci, ainsi que de la vitesse de diffusion entre l'air alvéolaire et le sang, de même qu'entre ce dernier et les différents tissus.

En raison de la complexité des relations mathématiques obtenues par COPPERMAN, plusieurs auteurs ont utilisé des techniques de calcul analogiques ou digitales pour simuler

l'absorption des gaz et des vapeurs. Ainsi, MAPLESON^{7,112} et McKRELL¹¹⁵ ont développé des circuits électriques (analogue passif) permettant, par mesure de tensions électriques, de suivre l'évolution des concentrations de gaz dans les différents tissus de l'organisme. D'autre part, EGER¹¹⁶ et MAPLESON^{117,118} ont établi des modèles par simulation numérique sur ordinateur. Ce dernier a notamment amélioré la description de l'absorption et de la distribution des gaz pour de courtes durées d'inhalation en tenant compte des temps de transfert poumons-tissus et vis-versa.

Alors qu'il est implicitement admis dans ces différents modèles que l'inhalation des gaz ou des vapeurs ne modifie pas les paramètres physiologiques, certains auteurs se sont penchés sur l'influence que ceux-ci peuvent avoir sur le débit de sang dans le cerveau¹¹⁹ ou sur le débit cardiaque et la perfusion d'autres tissus¹²⁰. D'autre part, des modèles plus sophistiqués ont aussi été développés dans le but de tenir compte de la diffusion directe entre les différents tissus^{121,122} et de certaines anomalies de ventilation ou de perfusion alvéolaire¹²³.

Les données obtenues lors de l'étude de l'absorption des gaz anesthésiants ont été appliquées aux solvants industriels par FISEROVA-BERGEROVA et coll.⁴⁰ et GUBERAN et FERNANDEZ³⁹. Les premiers ont simulé différents types d'exposition au benzène, alors que les seconds ont proposé, sur la base de résultats obtenus à l'aide d'un modèle mathématique, la mesure du degré d'exposition au tétrachloroéthylène par estimation de l'élimination pulmonaire de ce solvant.

I.1.2 Etudes de l'exposition au trichloroéthylène

Le trichloroéthylène est l'un des solvants chlorés les plus utilisés pour le dégraissage des pièces métalliques, en raison de son grand pouvoir dissolvant et des ses caractéristiques de non-inflammabilité et de stabilité chimique. Sur le plan toxicologique, ce solvant déploie essentiellement ses effets sur le système nerveux central, tant lors d'expositions aiguës que chroniques. De plus, l'apparition de troubles rénaux, hépatiques ou cardiaques peut aussi être associée à l'inhalation du trichloroéthylène^{124,125}.

En milieu industriel, il est absorbé dans l'organisme essentiellement par voie pulmonaire. De nombreuses études ont été consacrées à l'absorption et à l'excrétion pulmonaire du trichloroéthylène^{26,29,30,31,33,79,126}. Bien que les résultats obtenus soient variables, il ressort de ceux-ci que la rétention oscille entre 70 et 80%, et que l'excrétion pulmonaire est relativement faible (8%), mais qu'elle dure pendant plusieurs jours²⁶. Dans l'organisme, le trichloroéthylène est transformé enzymatiquement en plusieurs étapes, et de nombreux auteurs ont montré la présence d'acide trichloroacétique, de trichloroéthanol libre ou conjugué à l'acide glucuronique^{26,29,30,31,33,37,38,79,127,128} et de l'acide monochloroacétique¹²⁸ dans les urines et le sang des personnes exposées à ce solvant. Alors que le trichloroéthanol est assez rapidement éliminé de l'organisme, l'acide trichloroacétique n'est excrété que très lentement, et on assiste même à une augmentation des taux urinaires de cette substance pendant 1 à 2 jours après la fin d'une exposition au trichloroéthylène²⁶.

II.2 ETABLISSEMENT D'UN MODELE MATHEMATIQUE POUR LE TRICHLOROETHYLENE

Nous avons développé un modèle mathématique permettant de décrire le comportement du trichloroéthylène et de ses métabolites dans l'organisme humain lors d'expositions isolées ou répétées. Pour plus de clarté, l'établissement des différentes hypothèses et des équations mathématiques est présenté dans deux chapitres séparés concernant: d'une part l'absorption, la distribution et l'élimination du solvant, d'autre part la formation et l'excrétion de ses métabolites. Ces deux parties du modèle sont toutefois totalement imbriquées et dépendent par conséquent l'une de l'autre lors de la simulation de l'exposition aux solvants.

.2.1 Absorption et excrétion du trichloroéthylène

L'absorption, la distribution et l'élimination du trichloroéthylène ont été simulées à l'aide d'un modèle mathématique qui s'inspire de ceux développés précédemment par MAPLESON^{7,118} pour les gaz anesthésiants. Les principales hypothèses sur lesquelles le modèle est basé sont les mêmes que celles discutées par KETY², EGER⁹ et MAPLESON^{7,118}.

- Le solvant diffuse librement à travers toute la surface des parois alvéolaires et capillaires.
- La concentration de solvant dans le sang artériel est en équilibre avec celle dans l'air alvéolaire.
- La concentration de solvant dans le sang veineux est en

équilibre avec celle dissoute dans le tissu correspondant.

- Tous les coefficients de partage sang-air et tissu-air sont indépendants de la concentration de solvant.
- Le transport du solvant des poumons aux tissus et inversement est considéré comme instantané.
- Le quotient respiratoire est égal à 1.
- La concentration de solvant dans un tissu ou compartiment est uniforme.
- Il n'y a pas de diffusion du solvant d'un tissu à l'autre.

De plus, afin de tenir compte des phénomènes de biotransformation du solvant dans l'organisme, il est essentiel de quantifier l'ampleur de ces réactions. Dans le cas du trichloroéthylène, le métabolisme a lieu principalement dans le foie en présence de NADPH et d'oxygène¹²⁹. Le premier métabolite connu, provenant de cette réaction de biotransformation, est l'hydrate de chloral^{130,131}. De nombreux auteurs ayant montré que le trichloroéthylène est fortement métabolisé dans l'organisme^{26,132,133}, nous avons supposé que ce solvant est détruit uniquement dans le foie et que cette réaction est instantanée. Ainsi, la vitesse de biotransformation du trichloroéthylène ne dépend que du volume du foie et de la perfusion sanguine de ce tissu. De plus, nous avons considéré que la concentration de solvant dans le sang qui irrigue le foie est identique à la concentration artérielle. Cette hypothèse n'a qu'une légère influence durant les premières minutes d'absorption et d'élimination, puisque le système porte est très rapidement en équilibre avec le sang artériel.

Pour simuler l'absorption, la distribution et l'élimination du trichloroéthylène, le corps humain a été considéré comme

étant composé d'un compartiment pulmonaire, d'un compartiment de biotransformation (foie) et de plusieurs tissus groupés selon leur comportement cinétique⁷ (cf. I.1.2):

- le groupe VRG: tissus très vascularisés à l'exception du foie,
- le groupe MG: tissus moyennement perfusés tels que les muscles et la peau,
- le groupe FG: tissus adipeux faiblement perfusés.

a) Compartiment pulmonaire

Le compartiment pulmonaire contient un volume d'air alvéolaire V_p , un volume de tissu pulmonaire T_p et un volume de sang artériel Q_s . Durant un intervalle de temps Δt , la variation de la quantité de solvant présent dans ce compartiment est égale à la différence entre la quantité de solvant qui entre et qui sort de celui-ci:

$$\dot{V}_A P_I \Delta t - \dot{V}_A P_{ALV} \Delta t - P_{ALV} \dot{Q}_p \lambda_{sang} \Delta t + P_V \dot{Q}_p \lambda_{sang} \Delta t =$$

$$(V_p + T_p \lambda_{poumon} + Q_s \lambda_{sang}) \Delta P_{ALV}$$

où $\dot{V}_A$ est la ventilation alvéolaire, P_I et P_{ALV} les pressions partielles de solvant dans l'air inspiré et alvéolaire respectivement, $\dot{Q}_p$ le débit de sang pulmonaire, et λ_{sang} et λ_{poumon} les coefficients de partage sang-air et tissu pulmonaire-air. La pression partielle de solvant dans le sang veineux mêlé P_V représente la moyenne des pressions partielles dans les différents compartiments de l'organisme pondérée par leur perfusion sanguine respective (cf. b et c):

$$P_V = \sum_i P_i \dot{Q}_i / \dot{Q} + P_{ALV} \dot{Q}_f Q_f / \dot{Q} (Q_f + T_f \lambda_{foie} / \lambda_{sang})$$

où P_i est la pression partielle de solvant dans le tissu i,

$\dot{Q}_i$ et $\dot{Q}_f$ les perfusions sanguines du tissu i et du foie, Q le débit cardiaque, Q_f le volume de sang veineux en équilibre avec le volume T_f de tissu hépatique et λ_{foie} le coefficient de partage foie-air. La relation entre P_{ALV} et les différentes P_i peut alors être exprimée par la formule:

$$\Delta P_{\text{ALV}} / \Delta t = A \cdot \dot{V}_A P_I + A \cdot \dot{Q}_p \lambda_{\text{sang}} \sum_i P_i \dot{Q}_i / \dot{Q} +$$

$$A P_{\text{ALV}} \left[-\dot{V}_A + \dot{Q}_p \lambda_{\text{sang}} \sum_i \dot{Q}_i / \dot{Q} (P_i / P_{\text{ALV}} - 1) + \dot{Q}_f \lambda_{\text{foie}} (P_{\text{foie}} / P_{\text{ALV}} - 1) \right]$$

avec

$$A = 1 / (V_p + T_p \lambda_{\text{poumon}} + Q_s \lambda_{\text{sang}})$$

b) Compartiment tissulaire i

Ce compartiment se compose d'un volume de tissu T_i et d'un volume de sang veineux Q_i en équilibre. Un raisonnement identique à celui utilisé dans le cas du compartiment pulmonaire conduit à la relation suivante:

$$\dot{Q}_i \lambda_{\text{sang}} P_{\text{ALV}} \Delta t - \dot{Q}_i \lambda_{\text{sang}} P_i \Delta t = (T_i \lambda_i + Q_i \lambda_{\text{sang}}) \Delta P_i$$

d'où

$$\Delta P_i / \Delta t = \dot{Q}_i \lambda_{\text{sang}} (P_{\text{ALV}} - P_i) / (T_i \lambda_i + Q_i \lambda_{\text{sang}})$$

c) Compartiment de biotransformation (foie)

Le sang parvient au foie avec une concentration de solvant P_{ALV} . Afin de déterminer la pression partielle P_{Vf} dans le sang veineux à la sortie de cet organe, on suppose que le métabolisme a lieu après équilibre selon le coefficient de partage λ_{foie} :

$$P_{Vf}/P_{ALV} = \omega_f / (\omega_f + T_f \lambda_{foie} / \lambda_{sang})$$

A partir des équations obtenues ci-dessus pour les différents compartiments, nous avons établi deux types de modèle suivant la signification donnée à l'intervalle de temps Δt . D'une part, nous avons considéré que Δt est infiniment petit. Les relations développées deviennent ainsi des équations différentielles interdépendantes. Cette approche revient à considérer la ventilation alvéolaire et le débit cardiaque comme des processus continus (modèle continu). D'autre part, nous avons admis que l'intervalle de temps Δt correspond à la durée d'un cycle respiratoire. Dans ce cas $\bar{V}_A \Delta t$ devient le volume courant effectif et $\bar{Q}_p \Delta t$ ou $\bar{Q}_i \Delta t$ représentent respectivement les volumes de sang irriguant les poumons ou le tissu i pendant un cycle respiratoire (modèle discontinu).

2.2 Métabolisme du TRI

Afin de simuler la formation et l'élimination du TCE et du TCA à l'aide d'un modèle mathématique, nous avons établi un schéma de la biotransformation du TRI. L'hydrate de chloral (CH), obtenu à partir de celui-ci dans le foie, est métabolisé principalement en TCA par oxydation et en TCE par réduction. Ces métabolites sont ensuite éliminés dans l'urine et, en quantités moins importantes, par d'autres voies d'excrétion telles que la bile¹³³. D'autre part, il a été démontré que le TCA est lui-même un métabolite du TCE^{31,134}; c'est-à-dire, qu'il est nécessaire de considérer une réaction de biotransformation directe du TCE en TCA. Finalement, il est bien connu que le TCE, avant d'être éliminé dans l'urine, est transformé par con-

juguaison avec l'acide glucuronique (TCE-G). L'ensemble de ces réactions de biotransformation et d'élimination est présenté dans la figure III.1, dans laquelle une constante de vitesse est attribuée à chacune d'entre elles. Il faut noter que, dans le cadre de ce modèle, des réactions de biotransformation inconnues pour le TCE et pour le TCA ont été introduites et seront considérées globalement avec les excréctions par d'autres voies que l'urine. En fait, plusieurs études ont montré que la quantité totale de TCE et de TCA éliminée ne représente environ que la moitié de la quantité d'hydrate de chloral³¹ ou de TRI absorbé²⁶. Bien que ce déficit puisse provenir, en partie tout au moins, d'une biotransformation de CH, nous avons considéré que tous les processus métaboliques inconnus ont lieu à partir du TCE et du TCA, puisqu'une telle simplification n'a aucune conséquence sur l'aspect global des phénomènes.

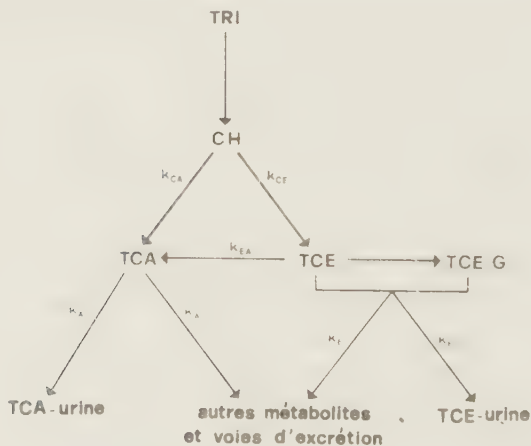


Figure III.1 Schéma de la biotransformation du TRI

Comme les différentes étapes du métabolisme du TRI ne sont pas toutes connues quantitativement, un certain nombre d'hypothèses réalistes ont dû être développées:

- Toutes les constantes de vitesse des réactions de la figure III.1 sont considérées comme étant des constantes de premier ordre dans le domaine des concentrations rencontrées lors d'expositions industrielles.
- La biotransformation de CH en TCE et en TCA est considérée comme étant instantanée, puisque la demi-vie du CH dans l'organisme est très faible^{135,136} en comparaison de celle du TCE ou du TCA. Dès lors, seul le rapport de ces constantes est nécessaire à la description des phénomènes.
- La distribution du TCE et du TCA dans l'organisme n'a lieu, pour chacun d'entre eux, que dans un seul volume de distribution, V_{TCE} et V_{TCA} respectivement. Cette hypothèse n'est réaliste que si la vitesse d'équilibration de ces deux métabolites dans les différents tissus de l'organisme est plus grande que celle de leur formation.
- Les comportements cinétiques du TCE et du TCE-G étant identiques¹³⁶, aucune distinction n'est faite entre ces deux produits dans le modèle mathématique. Seule la somme des deux est donc prise en considération.

Le modèle mathématique a été développé sur la base de la figure III.1 en tenant compte des hypothèses énoncées ci-dessus. Les vitesses de formation du TCE et du TCA à partir de CH sont déterminées par la quantité totale de TRI métabolisé par unité de temps. Celle-ci est dépendante de la distribution du TRI dans l'organisme et par conséquent de la pression partielle dans le sang artériel. La vitesse de formation de l'hydrate de chloral peut être

décrite par l'équation:

$$D_{CH} = a \cdot \omega_f \lambda_{sang} F_{ALV} \left[1 - \omega_f / (\omega_f + T_f \lambda_{foie} / \lambda_{sang}) \right]$$

où a = constante de transformation ppm - mg/l (0,00489)

Les vitesses de formation de TCE et de TCA, D_{TCE} et D_{TCA} respectivement, sont alors exprimées par les équations suivantes:

$$D_{TCE} = D_{CH} k_{CE} / (k_{CE} + k_{CA})$$

$$D_{TCA} = D_{CH} k_{CA} / (k_{CE} + k_{CA})$$

Tous les processus métaboliques sont donc directement proportionnels à la concentration sanguine de TRI. Le TCE ainsi formé est ensuite distribué dans un seul volume de distribution V_{TCE} . La variation de la concentration de TCE dans l'organisme durant l'intervalle de temps Δt peut alors être décrite par l'équation suivante:

$$\Delta C_{TCE} / \Delta t = D_{TCE} / V_{TCE} - k_{EU} C_{TCE} - k_{EA} C_{TCE} - k_E C_{TCE}$$

En multipliant par V_{TCE} , cette expression devient:

$$\Delta W_{TCE} / \Delta t = D_{TCE} - (k_{EU} + k_{EA} + k_E) W_{TCE}$$

où $W_{TCE} = V_{TCE} C_{TCE}$ est la quantité de TCE dans le compartiment de distribution. Chacun des termes $k_{EU} W_{TCE}$, $k_{EA} W_{TCE}$ et $k_E W_{TCE}$ représente respectivement la vitesse d'élimination dans l'urine, sous forme de TCA et par d'autres voies d'excrétion ou de biotransformation. La vitesse d'élimination urinaire peut donc s'exprimer par l'équation:

$$\Delta D_{EU} / \Delta t = k_{EU} \left[D_{TCE} - (k_{EU} + k_{EA} + k_E) D_{EU} / k_{EU} \right]$$

De la même manière, la variation de la concentration de TCA dans le compartiment de distribution de volume V_{TCA} , pendant l'intervalle de temps Δt , peut être exprimée par l'équation suivante:

$$\Delta C_{TCA}/\Delta t = D_{TCA}/V_{TCA} + D_{EA}/V_{TCA} - k_{AU}C_{TCA} - k_A C_{TCA}$$

où D_{EA} est la vitesse de formation du TCA à partir de TCE. Celle-ci vaut:

$$D_{EA} = D_{EU}k_{EA}/k_{EU}$$

On obtient alors en multipliant par V_{TCA} :

$$\Delta W_{TCA}/\Delta t = D_{TCA} + D_{EU}k_{EA}/k_{EU} - k_A W_{TCA} - k_{AU}W_{TCA}$$

où $W_{TCA} = V_{TCA}C_{TCA}$ est la quantité de TCA dans le compartiment de distribution. Comme dans le cas du TCE, on peut exprimer la vitesse d'élimination urinaire du TCA (D_{AU}) par:

$$\Delta D_{AU}/\Delta t = k_{AU} \left[D_{TCA} + D_{EU}k_{EA}/k_{EU} - (k_A + k'_{AU})D_{AU}/k_{AU} \right]$$

La simulation du métabolisme du TRI conduit donc à un système d'équations interdépendantes. Celles-ci sont de plus liées à la pression partielle de TRI dans le sang, et par conséquent à sa distribution dans l'organisme. Comme précédemment, deux significations différentes ont été attribuées à Δt (cf. III.2.1). La résolution des relations mathématiques obtenues est effectuée à l'aide d'un ordinateur IBM 1130. Les programmes utilisés, écrits en langage FORTRAN, sont présentés dans l'ANNEXE.

Les modèles continu ($\Delta t \rightarrow 0$) et discontinu ($\Delta t = 1/f$) ont été utilisés indifféremment pour la simulation de l'absorp-

tion du TRI, car les résultats obtenus avec ceux-ci lors d'expositions de durées moyennes ou longues sont identiques. Ceci n'est toutefois plus vrai lors d'expositions de quelques minutes pour lesquelles des modèles plus élaborés doivent être développés¹¹⁸.

1.4.3 Paramètres physiologiques

Plusieurs auteurs^{7,10,119} ont proposé des valeurs pour les différents paramètres physiologiques nécessaires et leurs résultats sont présentés dans le tableau III.1, qui contient des données concernant le tissu pulmonaire, les VRG, les MG, les FG, un groupe de tissus très faiblement irrigués par le sang (VPG, seulement pour EGER⁹), le shunt périphérique et les volumes de sang artériel et veineux. Ces cinq propositions de paramètres physiologiques ont été utilisées dans le modèle pour simuler une exposition de 8 heures à 100 ppm. Une ventilation alvéolaire au repos de 5,5 l/min et un débit cardiaque de 6,48 ont été employés dans toutes les simulations qui ont été réalisées à l'aide du modèle discontinu. Les volumes de tissu hépatique (T_f) et de sang en équilibre dans le foie (Q_f) ont été estimés respectivement à 1,7 l et 0,6 l. La perfusion sanguine du foie était de 1,5 l/min⁸. Les coefficients de partage utilisés sont présentés dans le tableau III.2. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure III.2. Elle contient la variation des concentrations alvéolaires ΔC_{ALV} par rapport à celles obtenues avec les valeurs de MAPLESON (1973)¹¹⁸. Alors que durant l'exposition les différences entre les modèles sont relativement peu importantes (+8%), celles-ci s'accroissent nettement pendant la période d'élimination. En effet, l'utilisation des valeurs proposées par ZWART¹⁰ conduit à une variation

Tableau III.1 Paramètres physiologiques proposés par différents auteurs

Auteur		poumon	VRG	MG	FG	VPG	Shunt périph.	Vol. de sang	
								art.	vein.
MAPLESON ⁷									
tissu	[l]	0,6	6,2	39,2	12,2	-	0,0	1,4	4,0
perfusion	[%]	-	67,0	13,1	4,0	-	19,9	-	-
sang	[l]	1,4	2,521	0,524	0,160	-	0,795	-	-
MAPLESON ⁸									
tissu	[l]	1,0	6,8	32,3	11,5	-	-	1,4	4,0
perfusion	[%]	-	79,9	15,7	4,5	-	-	-	-
sang	[l]	1,4	3,191	0,630	0,180	-	-	-	-
EGER ⁹									
tissu	[l]	0,5	6,0	33,0	14,5	12,5	-	1,0	5,0
perfusion	[%]	-	75,0	18,1	5,4	1,5	-	-	-
sang	[l]	1,1	-	-	-	-	-	-	-
ZWART ¹⁰									
tissu	[l]	0,6	6,04	39,2	12,2	-	0,0	0,96	4,12
perfusion	[%]	-	64,0	24,0	3,44	-	8,6	-	-
sang	[l]	0,372	1,411	0,127	0,160	-	0,40	-	-
MAPLESON ¹¹⁸									
tissu	[l]	0,7	6,94	37,33	12,84	-	0,0	1,03	4,11
perfusion	[%]	-	61,0	17,4	4,7	-	16,0	-	-
sang	[l]	1,05	1,603	1,65	0,440	-	0,415	-	-

d'environ 40% par rapport aux résultats obtenus avec les paramètres de COWLES⁸. Néanmoins, on constate que les valeurs de COWLES et de MAPLESON (1973)¹¹⁸ ne diffèrent pas trop, et sont aussi relativement proches de celles de MAPLESON (1963)⁷. Dès lors, la distribution des volumes de tissus et des perfusions sanguines proposée par COWLES⁸ sera utilisée dans toutes les simulations effectuées.

Les coefficients de partage employés dans le modèle sont présentés dans le tableau III.2. Ils sont légèrement différents de ceux obtenus dans la Partie II, car le développement de ce modèle est antérieur à la détermination des coefficients de partage. Toutefois, les variations observées sont trop faibles pour avoir des répercussions significatives sur les résultats du modèle. Le coefficient de partage entre l'air et les VRG a été estimé à partir des valeurs pour le cerveau, les reins et le foie^{42,89}. Le coefficient de partage air-tissu pulmonaire est supposé être égal à celui entre l'air et le sang.

Tableau III.2 Coefficients de partage air-tissus

Tissu	Coefficient de partage	Référence
Sang	1	1
Leucocytes	1	1
Plasma	1	1
VRG	1	1
CR	1	1
RE	1	1

D'autre part, le volume de sang veineux a été distribué dans les différents groupes de tissus proportionnellement à leur perfusion sanguine. Le volume de sang artériel a été considéré comme étant en équilibre permanent avec le tissu pulmonaire et l'air alvéolaire.

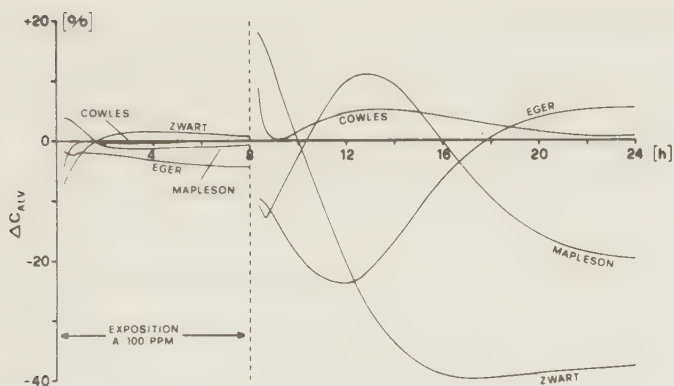


Figure III.2 Exposition au TRI pendant 8 heures à 100 ppm. Comparaison entre les concentrations alvéolaires obtenues avec 5 groupes différents de valeurs pour les paramètres physiologiques. Les résultats sont exprimés en pourcents de variation ΔC_{ALV} par rapport à MAPLESON¹¹⁸.

Afin de permettre une comparaison entre les résultats du modèle et des résultats expérimentaux²⁶, le débit cardiaque (6,48 l/min) a été calculé à partir d'un indice de 3,5 l/min.m²⁸ et de la surface corporelle moyenne des sujets exposés (1,87 m²), cette dernière ayant été déterminée au moyen du poids (71 kg) et de la taille (177 cm)¹³⁷.

Le shunt droite-gauche aux poumons a été supposé s'élever à 2% du débit cardiaque. La ventilation utilisée correspond à une valeur au repos de 5,5 l/min (BTPS) et elle est du même ordre de grandeur que celle estimée expérimentalement pour les sujets exposés.

I.2.4 Paramètres métaboliques

Sur la base des hypothèses développées concernant les réactions présentées dans la figure III.1, les paramètres métaboliques suivants ont dû être déterminés afin de simuler la formation et l'élimination des métabolites du TRI:

- k_{EU} = constante de vitesse de l'élimination urinaire du TCE
- k_{AU} = constante de vitesse de l'élimination urinaire du TCA
- k_E = constante de vitesse de l'élimination du TCE par d'autres voies d'excrétion ou de métabolisme
- k_A = constante de vitesse de l'élimination du TCA par d'autres voies d'excrétion ou de métabolisme
- k_{EA} = constante de vitesse de la réaction de transformation du TCE en TCA
- $k_{CE}/(k_{CE} + k_{CA})$ = fraction de CH transformé en TCE
- $k_{CA}/(k_{CE} + k_{CA})$ = fraction de CH transformé en TCA

Ces différentes constantes ont été déterminées à partir d'études cinétiques et de bilans réalisés in vivo lors de l'absorption de CH, TCE ou TCA. Les données obtenues à partir des expositions contrôlées au TRI n'ont pas été utilisées afin de développer un modèle totalement indépendant des situations que l'on désire simuler.

- A partir de la mesure, dans le sang, de la diminution de la concentration de TCE et de TCA après ingestion de ces produits chez l'homme, on a obtenu les combinaisons suivantes de constantes de vitesse³¹:

$$k_{EU} + k_{EA} + k_E = 0,0533 \text{ h}^{-1}$$

$$k_{AU} + k_A = 0,0137 \text{ h}^{-1}$$

- Après absorption répétée de CH, la mesure de la quantité journalière de TCA éliminée dans l'urine a permis d'estimer le pourcentage total de TCA formé à partir de l'hydrate de chloral¹³⁸. Ce pourcentage a de même pu être déterminé par mesure de l'élimination urinaire totale du TCA après absorption isolée d'hydrate de chloral^{134,31}. La valeur ainsi obtenue est une combinaison de plusieurs constantes de vitesse:

$$\left[\frac{k_{CA}}{k_{CE} + k_{CA}} + \frac{k_{CE}}{k_{CE} + k_{CA}} - \frac{k_{EA}}{k_{EU} + k_{EA} + k_E} \right] \frac{k_{AU}}{k_{AU} + k_A} = 0,25$$

- Après injection de CH chez l'homme, la quantité totale éliminée dans l'urine pendant les 24 premières heures a permis, par extrapolation à l'aide de la constante de vitesse de l'élimination, d'estimer la quantité totale de CH transformée en TCE éliminé dans l'urine¹³⁴:

$$\frac{k_{CE}}{k_{CA} + k_{CE}} \cdot \frac{k_{EU}}{k_{EU} + k_E + k_{EA}} = 0,38$$

Le pourcentage déterminé par MULLER et coll.³¹, apparaissant très faible en comparaison des valeurs moyennes généralement obtenues au cours d'expositions au TRI, n'a pas été pris en considération.

- La proportion de TCA formé par transformation directe de CH a été déterminée à partir de la concentration du TCA dans le sang environ une demi-heure après l'ingestion de ce produit, et en admettant un volume de distribution s'élevant à approximativement 25% du poids corporel^{31,34,139}. La valeur obtenue représente alors la combinaison suivante de constantes, en négligeant la quantité de TCA éliminé par voie urinaire:

$$k_{CA}/(k_{CE} + k_{CA}) = 0,22$$

- La connaissance de la quantité totale de TCA éliminé dans l'urine après absorption de ce produit a conduit à une estimation du pourcentage d'élimination urinaire du TCA³¹ et a permis de déterminer le rapport suivant:

$$k_{AU}/k_A = 1,0$$

Les paramètres nécessaires à la simulation du métabolisme du TRI ont été calculés à partir des relations décrites ci-dessus. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III.3.

Tableau III.3 Constantes de vitesse de la formation et de l'élimination de CH, TCE et TCA.

Paramètre	Valeur numérique
k_{EU}	0,0260 h ⁻¹
k_{AU}	0,00685 h ⁻¹
k_E	0,00820 h ⁻¹
k_A	0,00685 h ⁻¹
k_{EA}	0,0191 h ⁻¹
$k_{CE}/(k_{CE} + k_{CA})$	0,78
$k_{CA}/(k_{CE} + k_{CA})$	0,22

III.3 RESULTATS ET DISCUSSION

Tous les résultats présentés dans ce chapitre ont été obtenus lors de simulations à l'aide du modèle continu.

III.3.1 Comparaison avec les résultats expérimentaux

Afin de tester l'hypothèse du modèle concernant une biotransformation instantanée du TRI dans le foie, les résultats théoriques de celui-ci pour l'élimination pulmonaire doivent être comparés aux concentrations alvéolaires obtenues expérimentalement. La figure III.3 présente les résultats de 20 expositions au TRI d'une durée de 8 heures et à des concentrations variant entre 54 et 160 ppm²⁶, de même que la courbe d'élimination théorique obtenue à l'aide du modèle. On peut constater que les résultats de ce dernier sont en bon accord avec les données expérimentales. Toutefois, une légère différence semble apparaître entre la sixième et la quinzième heure. Il faut noter que cette période correspond approximativement aux heures de sommeil des sujets exposés. On doit donc assister durant ce temps à une diminution de la ventilation alvéolaire et du débit cardiaque, provoquant une élimination pulmonaire plus lente. Ces modifications n'ayant pas été prises en considération dans le modèle, il est normal de voir apparaître une légère différence durant cette période.

La simulation du métabolisme du TRI dépend de la distribution du solvant dans l'organisme, de même que des hypothèses concernant les cinétiques de formation et d'élimi-

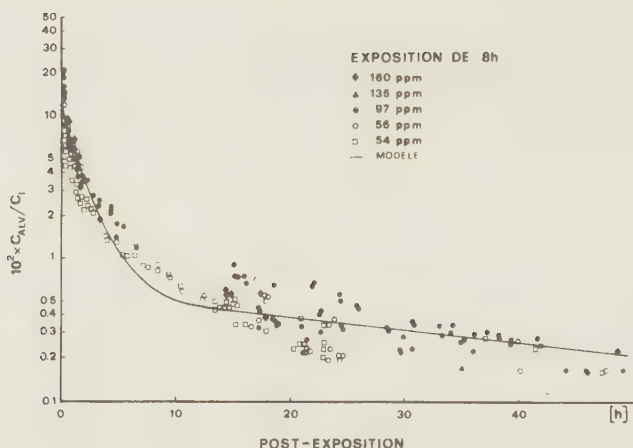


Figure III.3 Concentrations alvéolaires de TRI après 8 heures d'exposition. Comparaison entre les valeurs théoriques et les résultats expérimentaux.

nation des métabolites. Les valeurs théoriques de l'élimination du TCE et du TCA obtenues à l'aide du modèle ont été comparées aux résultats expérimentaux. Les figures III.4 et III.5 présentent l'évolution des quantités de TCE et de TCA éliminées dans l'urine pendant et après des expositions de 8 heures. Les résultats expérimentaux obtenus aux cours d'expositions à 54 et 97 ppm²⁶ sont corrigés linéairement à 100 ppm. Comme dans le cas de l'air alvéolaire, les résultats du modèle concordent de façon satisfaisante avec ceux obtenus expérimentalement pour l'excrétion urinaire des métabolites.

Afin de confirmer les prévisions du modèle, les résultats obtenus durant des expositions répétées peuvent être com-

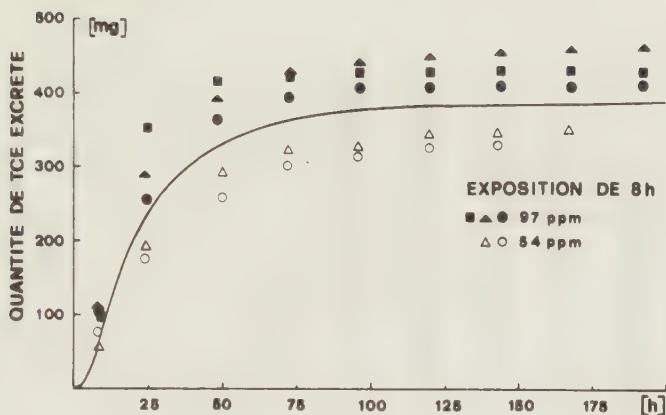


Figure III.4 Quantité de TCE excrété dans l'urine pendant et après 8 heures d'exposition à 97 ppm (3 sujets) et à 54 ppm (2 sujets). Les données expérimentales sont corrigées linéairement à 100 ppm.

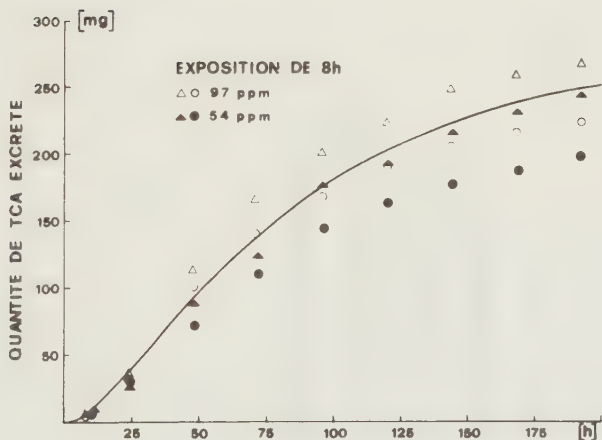


Figure III.5 Quantité de TCA excrété dans l'urine pendant et après 8 heures d'exposition à 97 ppm (3 sujets) et à 54 ppm (2 sujets). Les données expérimentales sont corrigées linéairement à 100 ppm.

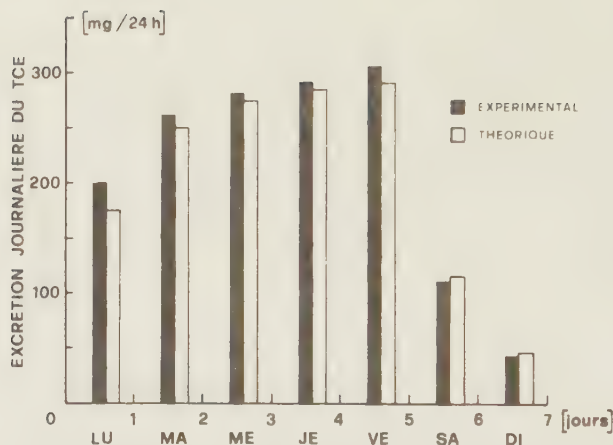


Figure III.6 Excrétion journalière du TCE (mg/24 h) dans l'urine durant des expositions répétées à 100 ppm (5 jours, 6 heures par jour). Comparaison des résultats théoriques et expérimentaux.

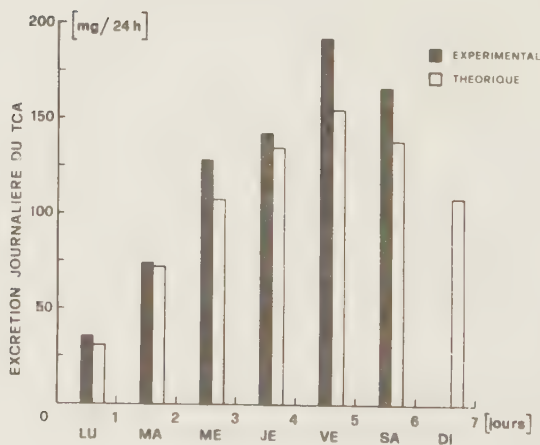


Figure III.7 Excrétion journalière de TCA (mg/24 h) dans l'urine durant des expositions répétées à 100 ppm (5 jours, 6 heures par jour). Comparaison des résultats théoriques et expérimentaux.

parés avec des données expérimentales. Les figures III.6 et III.7 présentent les résultats théoriques et expérimentaux de l'élimination journalière du TCE et du TCA au cours d'une série d'expositions répétées à raison de 6 heures par jour durant 5 jours¹⁴⁰. A nouveau, les résultats du modèle décrivent la réalité de façon tout à fait satisfaisante. On peut constater notamment qu'il prévoit la différence importante de comportement des deux métabolites.

II.3.2 Pressions partielles de TRI dans le sang et les tissus

Les cinétiques de saturation et de désaturation des tissus dépendent de leur perfusion sanguine et de leur volume apparent de distribution. La figure III.8 présente l'évolution des pressions partielles de TRI dans les différents tissus pendant et après une exposition de 8 heures à 100 ppm. Il ressort de cette figure que le groupe des tissus très vascularisés (VRG) est presque toujours en équilibre avec le sang artériel. Ceci est dû à la grande perfusion sanguine et au faible volume de distribution de ces tissus. Dans le cas des tissus adipeux (FG) par contre, la concentration de TRI n'augmente que très lentement. Comme dans le cas du tétrachloroéthylène³⁹ et du benzène⁴⁰, elle continue à croître après la fin de l'exposition. En ce qui concerne les muscles (MG) qui possèdent des paramètres physiologiques moyens, la pression partielle du TRI est comparable à celle dans les VRG, mais nettement supérieure à celle dans les FG.

L'influence du métabolisme sur les pressions partielles de solvant dans les différents tissus peut être estimée par

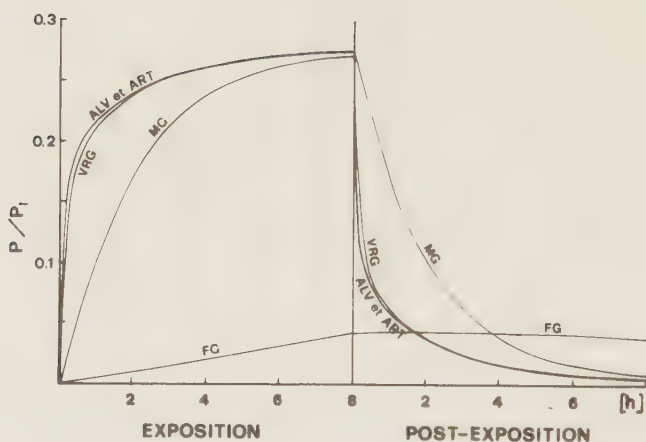


Figure III.8 Pressions partielles théoriques de TRI dans le sang artériel et les tissus durant une exposition de 8 heures.

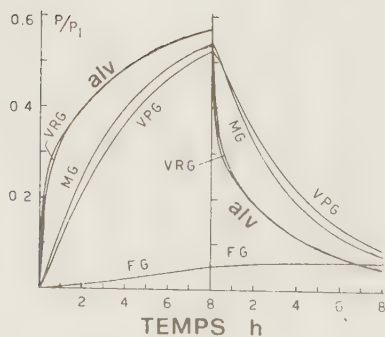


Figure III.9 Pressions partielles théoriques de tétrachloroéthylène dans le sang artériel et les tissus durant une exposition de 8 heures (figure tirée de la réf. 39).

comparaison des résultats de la figure III.8 avec ceux obtenus pour le tétrachloroéthylène à l'aide d'un modèle mathématique similaire (figure III.9)³⁹. En effet le tétrachloroéthylène n'est que très faiblement métabolisé^{38,141} et possède des propriétés physico-chimiques comparables à celles du TRI. On constate ainsi que les pressions partielles durant l'exposition sont réduites de façon significative en raison du métabolisme et qu'elles atteignent rapidement un état d'équilibre pour les tissus ayant une perfusion sanguine élevée. En fait, dans le cas du TRI, les pressions partielles n'atteignent plus la concentration inspirée après un long temps d'exposition, mais elles se stabilisent à un niveau inférieur déterminé par le degré de biotransformation, le coefficient de partage air-sang, le débit sanguin dans les tissus responsables du métabolisme et la ventilation alvéolaire (cf. Partie V). En conséquence, la biotransformation augmente la quantité de solvant absorbé, puisque celle-ci est directement dépendante de la concentration sanguine.

I.3.3 Vitesses d'élimination urinaire du TCE et du TCA

Les figures III.10 et III.11 présentent les vitesses d'élimination urinaire du TCE (D_{EU}) et du TCA (D_{AU}) pendant et après 4 expositions à 100 ppm durant des périodes de 1, 2, 4 et 8 heures. Ces courbes sont analogues à celles obtenues lors d'expériences contrôlées²⁶.

Il a souvent été mis en évidence expérimentalement un retard important dans l'excrétion du TCA, se traduisant par l'apparition d'un maximum d'excrétion 20 à 40 heures après le début de l'exposition. Dans le cas du TCE par

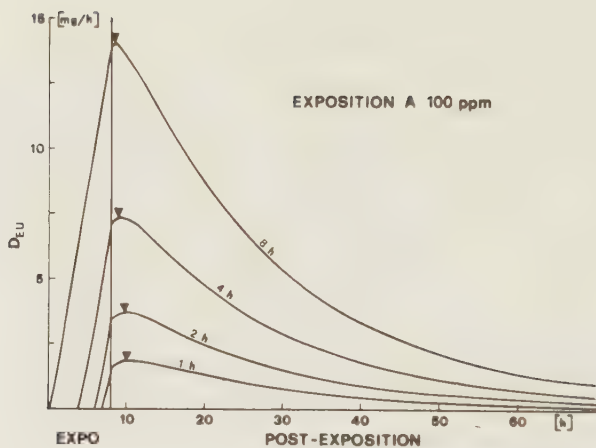


Figure III.10 Vitesse d'excrétion théorique du TCE dans l'urine (D_{EU}) pendant et après 1, 2, 3 et 4 heures d'exposition à 100 ppm de TRI. ▲ indique le maximum de la vitesse d'excrétion.

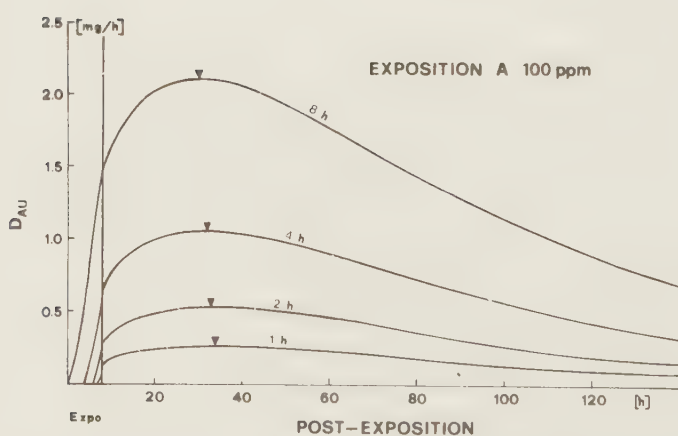


Figure III.11 Vitesse d'excrétion théorique du TCA dans l'urine (D_{AU}) pendant et après 1, 2, 3 et 4 heures d'exposition à 100 ppm de TRI. ▲ indique le maximum de la vitesse d'excrétion.

contre, le maximum d'excrétion est atteint immédiatement après la fin de l'inhalation du TRI. De plus, il est intéressant de noter que la position du maximum d'excrétion varie pour le TCE et pour le TCA selon la durée de l'exposition.

La vitesse d'élimination urinaire du TCE et du TCA est proportionnelle à la concentration d'exposition, en raison des principales hypothèses du modèle. Mais il faut aussi noter que les figures III.10 et III.11 indiquent une relation approximativement linéaire entre la durée d'exposition et les vitesses d'élimination des deux métabolites. Ainsi, l'excrétion urinaire du TCE et du TCA dépend linéairement de la concentration moyenne de TRI. En fait, une augmentation de la concentration d'exposition est approximativement identique, du point de vue des métabolites, à une augmentation de la durée d'exposition.

3.4 Quantités de TRI, TCE et TCA stockées dans l'organisme

Le modèle mathématique permet de faire une estimation des quantités de TRI stockées dans les différents tissus de l'organisme. De plus, si l'on considère que l'excrétion du TCE et du TCA par d'autres voies d'élimination que l'urine s'élève à environ 10% de l'excrétion urinaire¹³³, il est possible d'estimer les quantités de ces deux métabolites retenues dans l'organisme. La figure III.12 présente l'évolution des quantités de TRI dans les tissus (VRG, MG, FG et total), de même que celles de TCE et de TCA durant une exposition de 8 heures à 100 ppm. On peut ainsi constater qu'à la fin de l'exposition, 54% du TRI retenu dans l'organisme ont déjà été transformés en TCE

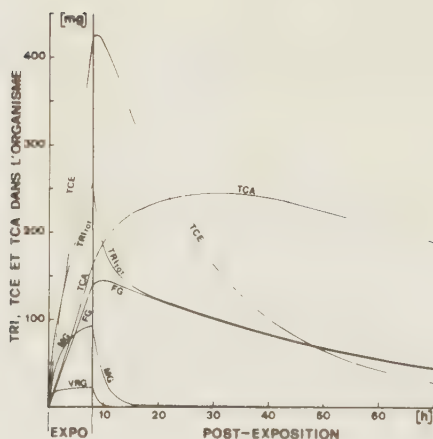


Figure III.12 Distribution du TRI dans les différents groupes de tissus et charge de l'organisme en TCE et TCA pendant et après une exposition de 8 heures à 100 ppm.

et 20% en TCA, alors que seulement 26% restent inchangés (2% dans les VRG, 9% dans les MG, 15% dans les FG). Après la fin de l'exposition, la quantité de TRI métabolisé augmente encore pour atteindre finalement 92%. De son côté, le pourcentage de TCA formé augmente à 27%, en partie en raison de la formation d'hydrate de chloral à partir du TRI, mais surtout à cause de la biotransformation du TCE. Le pourcentage de celui-ci décroît en conséquence et se stabilise finalement à 41%.

A la fin de l'exposition, la quantité de TRI dans les VRG et les MG diminue rapidement, alors que celle retenue dans les FG continue à augmenter durant environ 1 heure.

En ce qui concerne les métabolites, la quantité de TCE dans l'organisme continue à augmenter légèrement pendant environ 30 minutes, alors que celle de TCA s'accroît durant 30 heures, provoquant ainsi une élévation des concentrations urinaires.

Ce retard dans l'élimination du TCA est dû à la combinaison de deux propriétés du système global. Premièrement, la vitesse d'élimination urinaire du TCA est très lente en raison de sa grande affinité pour les protéines¹⁴².

Deuxièmement, le TCA est formé non seulement à partir du TRI, mais aussi par biotransformation du TCE. Pour cette raison, aussi longtemps que la vitesse de formation du TCA, qui dépend principalement de la charge en TCE après l'exposition, est plus élevée que sa vitesse d'excrétion, la quantité de TCA dans l'organisme augmente progressivement de même que sa vitesse d'élimination. Après 30 heures environ, ces deux processus sont quantitativement inversés, et la décharge du TCA peut alors commencer. Ainsi, après des expositions répétées, l'accumulation de ce métabolite dans l'organisme pourra être considérable.

I.3.5 Expositions répétées et air alvéolaire

Comme on peut le voir dans la figure III.12, l'élimination du solvant et de ses deux métabolites de l'organisme est encore totalement incomplète 16 heures après la fin de l'exposition. En fait, durant cette période seuls les 56% du TRI retenu à la fin de 8 heures d'exposition sont éliminés (courbe TRI_{TOT}). De même, seule la moitié du TCE formé et retenu durant l'exposition est éliminée pendant ces 16 heures de post-exposition. D'autre part, dans le

cas du TCA, la quantité présente dans l'organisme augmente de 46% durant les 16 heures après l'exposition. Ainsi, on peut s'attendre à des modifications importantes de l'aspect global des phénomènes lorsque l'exposition se répète de jour en jour. C'est pourquoi, afin de mieux comprendre les phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du TRI lors d'absorptions répétées, nous avons utilisé le modèle pour simuler une situation de ce type, en supposant que le comportement de l'organisme vis-à-vis du TRI ne change pas de façon notable lors d'absorptions répétées de ce solvant¹⁴³.

Le tableau III.4 présente les concentrations alvéolaires obtenues lors d'expositions répétées à 100 ppm (5 jours, 6 heures par jour). On peut constater que les concentrations alvéolaires à la fin de l'exposition ne varient que très peu d'un jour à l'autre. Comme cela a été décrit précédemment, les VRG et les MG sont pratiquement en équilibre avec le sang artériel à la fin de l'exposition (figure III.8) et par conséquent la charge de solvant dans ces tissus n'augmente que très peu d'une absorption à l'autre. D'autre part, la figure III.13 présente l'évo-

Tableau III.4 Concentrations alvéolaires (ppm) lors d'expositions répétées à 100 ppm (5 jours, 6 h/jour).

Jour	Temps après l'exposition				
	0 min	30 min	60 min	150 min	16 h
lundi	7,0	7,32	7,65	8,48	8,32
mardi	7,0	7,10	7,38	8,76	8,12
mercredi	7,0	8,28	8,13	8,32	8,64
jeudi	7,0	8,28	8,23	8,63	8,71
vendredi	7,0	8,15	8,10	8,09	8,76

lution de la pression partielle de TRI dans les FG durant 5 jours d'exposition à 100 ppm (6 heures par jour). On peut constater que la quantité de TRI dans les tissus adipeux augmente progressivement au cours de la semaine en raison de la faible vitesse de décharge de ce tissu entre deux expositions. Il est intéressant de noter que les tissus adipeux n'ont qu'une influence très limitée sur les concentrations alvéolaires durant l'exposition et pendant les premières heures de décharge. D'autre part, les concentrations alvéolaires 16 heures après la fin de l'exposition (tableau III.4) présentent des variations qui sont directement proportionnelles à celles observées pour les pressions partielles de TRI dans les tissus adipeux (figure III.13). En conséquence, une mesure de la concentration de solvant dans l'air alvéolaire durant les premières heures de post-exposition reflète essentiellement la rétention dans les VRG et les MG, alors que la même analyse effectuée immédiatement avant l'exposition suivante permet une estimation de la quantité de TRI dans les FG.

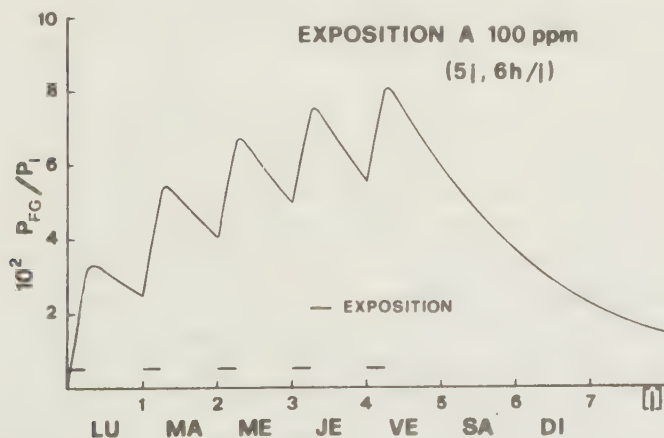


Figure III.13 Pression partielle de TRI dans les FG (P_{FG}/P_I) durant une série d'expositions répétées (5 jours, 6 heures par jour).

II.3.6 Expositions répétées et métabolites

Le comportement du TCE et du TCA dans l'organisme lors d'une série d'expositions répétées peut être étudié en discutant les vitesses d'excrétion urinaire de ces deux métabolites, ce paramètre étant lui-même proportionnel aux concentrations dans le sang et dans l'urine. Les figures III.14 et III.15 présentent les vitesses d'élimination urinaire du TCE et du TCA lors d'expositions répétées à 100 ppm (5 jours, 6 heures par jour). Il est intéressant de noter que la forme de ces courbes est identique au profil des concentrations sanguines déterminées expérimentalement pour un même type d'exposition¹⁴⁰. A l'aide du modèle, il est possible de mettre en évidence les différences de comportement de ces deux métabolites lors d'expositions répétées. Alors que la vitesse d'excrétion urinaire du TCE n'augmente que peu d'un jour à l'autre et semble atteindre un état d'équilibre environ le troisième jour (figure III.14), l'excrétion du TCA augmente continuellement au cours de toute la semaine (figure III.15). En conséquence, la vitesse d'excrétion du TCE dans l'urine est principalement déterminée par l'exposition la plus récente, alors que le TCA représente l'accumulation des expositions précédentes.

Afin de comparer le comportement du TCA lors d'expositions isolée et répétée, il est utile d'étudier la position du maximum d'excrétion de ce métabolite. Comme on le voit sur la figure III.11, l'excrétion maximale apparaît environ 30 heures après une exposition isolée de 8 heures. Dans le cas d'une absorption répétée de solvant (figure III.15), la vitesse d'excrétion urinaire continue à augmenter durant le premier jour, et commence à diminuer à partir du troisième jour avant l'exposition suivante. Le maximum d'excrétion est donc progressivement déplacé, provoquant ainsi une

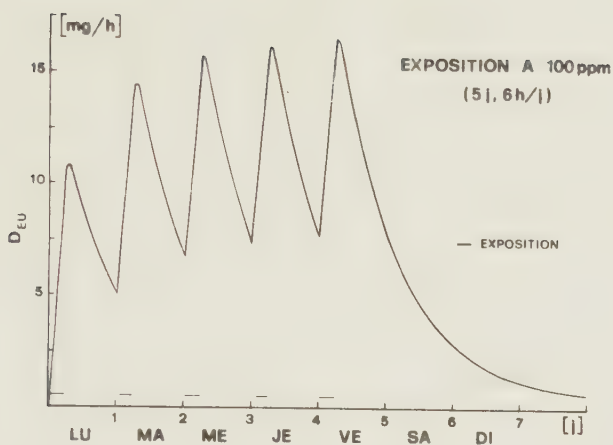


Figure III.14 Vitesse d'excrétion du TCE dans l'urine (D_{EU}) lors d'une série d'expositions répétées à 100 ppm (5 jours, 6 heures par jour).

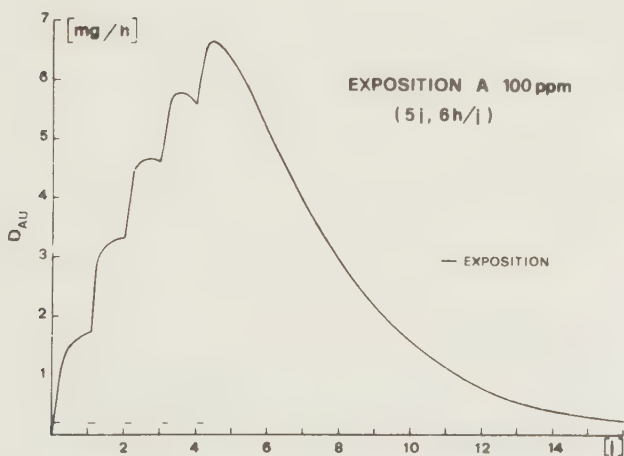


Figure III.15 Vitesse d'excrétion urinaire du TCA (D_{AU}) lors d'une série d'expositions répétées à 100 ppm (5 jours, 6 heures par jour).

diminution du retard observé précédemment. Ceci provient de l'accumulation systématique de ce métabolite dans l'organisme après des expositions répétées, induisant ainsi une augmentation de sa vitesse d'élimination. Celle-ci devient rapidement supérieure à la quantité de TCA formé par unité de temps, car elle dépend principalement de la charge en TCE et en TRI qui n'augmente comparativement que peu d'une exposition à l'autre. Ainsi, l'équivalence entre les vitesses de formation et d'élimination du TCA est atteinte de plus en plus rapidement lors d'une série d'absorptions répétées de TRI. Cette importante différence entre une exposition isolée et répétée, mise en évidence à l'aide du modèle, indique que les résultats expérimentaux obtenus lors d'expositions isolées ne peuvent pas être directement extrapolés à ces inhalations répétées telles que les expositions industrielles.

PARTIE IV

CONTROLE BIOLOGIQUE DE
L'EXPOSITION AU TRICHLORO-
ETHYLENE

IV.1 INTRODUCTION

Bien que de très nombreuses études aient déjà été consacrées aux problèmes posés par le contrôle biologique de l'exposition au trichloroéthylène (TRI), celui-ci reste encore un sujet très controversé. En effet, alors que plusieurs auteurs proposent l'analyse de l'excrétion urinaire de l'acide trichloroacétique (TCA)^{34,144-146}, d'autres recommandent celle du trichloroéthanol (TCE)¹⁴⁷, ou de la somme de ces deux métabolites (TTC)^{37,38,148}. Récemment, l'analyse du TCE et du TCA dans le sang a été envisagée^{31,127}, de même que celle de l'élimination pulmonaire du TRI^{30,36}. De plus, les valeurs limites proposées pour ces différents indicateurs biologiques varient fortement d'un auteur à l'autre. Par exemple, alors que GRANDJEAN et coll.³⁴ trouvent qu'une exposition répétée à 100 ppm conduit en moyenne à une excrétion urinaire de TCA s'élevant à 300 mg/l, FRANT et WESTENDORP¹⁴⁴ proposent pour des conditions identiques un taux urinaire de ce métabolite de 200 mg/l. De son côté, le sous-comité du HYGIENE STANDARDS COMMITTEE OF THE BRITISH OCCUPATIONAL HYGIENE SOCIETY¹⁴⁹ recommande une limite de 100 mg/l. D'autre part, le choix du moment de prélèvement des échantillons d'urine, de sang ou d'air expiré reste encore souvent arbitraire. Ce paramètre est pourtant déterminant, et une mauvaise estimation de celui-ci peut conduire à des résultats erronés.

Les difficultés rencontrées lors de l'établissement d'une méthode biologique de contrôle de l'exposition au TRI peuvent provenir, en partie tout au moins, d'une extrapolation trop hâtive des résultats obtenus lors d'études expérimentales au contexte industriel. En effet, dans ce cas, on n'a plus à faire à une inhalation isolée et con-

stante de TRI, mais à des expositions chroniques à ce solvant. De plus les concentrations inspirées oscillent très souvent fortement au cours de la journée (variations horaires) et d'un jour à l'autre (variations journalières). Ces différents phénomènes empêchent une application directe des résultats obtenus lors d'expositions isolées.

Les relations existant entre le degré d'exposition et l'analyse du TRI dans l'air alvéolaire, du TCE et du TCA dans l'urine, sont étudiées dans le présent chapitre en utilisant le modèle mathématique discontinu développé précédemment. Différents scénarios d'exposition ont été simulés, comprenant des variations horaires et journalières de la concentration de TRI inhalée, dans le but d'établir:

- l'influence des variations journalières de la concentration d'exposition sur les analyses biologiques, .
- l'influence des variations horaires de la concentration d'exposition sur les analyses biologiques,
- l'influence du moment de prélèvement des échantillons sur la représentativité des analyses biologiques,
- la représentativité et la sensibilité des différents indicateurs biologiques.

IV.2 DESCRIPTION DES SIMULATIONS EFFECTUEES

IV.2.1 Paramètres utilisés

Tous les paramètres physiologiques et métaboliques utilisés ont été les mêmes que ceux décrits précédemment (tableau III.1), excepté en ce qui concerne la ventilation alvéolaire et le débit cardiaque. En effet, une ventilation alvéolaire de 7 l/min (fréquence 15) a été choisie afin de rendre compte d'un léger effort physique moyen, plus représentatif d'une situation réelle. Le débit cardiaque a été calculé à partir de la ventilation alvéolaire en utilisant un rapport ventilation - perfusion de $1,25^1$. L'augmentation du débit cardiaque par rapport à l'état de repos a été distribuée dans le groupe MG uniquement, laissant ainsi inchangée la perfusion des autres tissus.

D'autre part, afin de connaître les concentrations urinaires du TCE et du TCA lors des expositions simulées, celles-ci ont été systématiquement calculées à partir des vitesses d'excrétion urinaire des métabolites et en supposant la formation de 1 ml d'urine par minute. De plus, la vidange de la vessie a eu lieu selon le tableau IV.1 alors que l'exposition au TRI s'étendait entre 8 h et 12 h et entre 13 h et 17 h.

Tableau IV.1 Paramètres de l'excrétion urinaire

Urine	Période	Volume [ml]	Durée [h]
U1	22h - 7h	540	9
U2	7h - 12h	300	5
U3	12h - 17h	300	5
U4	17h - 22h	300	5

.2 Variations de la concentration d'exposition

Les conditions initiales pour une semaine "steady-state" ont été déterminées en admettant que la concentration alvéolaire moyenne durant l'exposition ne changeait pas d'un jour à l'autre. Ceci a permis un calcul simple de la quantité de TRI stocké dans les FG au début de cette semaine qui en retour, a rendu possible une estimation de la concentration alvéolaire. Les quantités de TCE et de TCA stockées ont été estimées de la même manière. A l'aide des conditions initiales obtenues, 4 semaines d'exposition (8 h - 12 h, 13 h - 17 h, 5 jours/semaine) à 100 ppm ont été simulées à l'aide du modèle discontinu afin d'atteindre l'équilibre du système. Les différences entre les résultats obtenus à la fin de la 3^{ème} semaine et ceux obtenus à la fin de la 4^{ème} semaine étaient inférieures à 0,1% pour tous les paramètres.

L'influence des variations journalières de la concentration d'exposition a été étudiée à l'aide de 10 simulations d'une semaine chacune. Le tableau IV.2 présente les concentrations d'exposition utilisées. Le modèle 1 correspond à une semaine "steady-state" alors que les modèles 2 et 3 représentent tous deux des semaines d'exposition isolées. Les modèles 4 à 10, dont les conditions initiales sont identiques à celles du modèle 1, simulent des situations dans lesquelles la concentration d'exposition varie d'un jour à l'autre.

L'influence des variations horaires de la concentration d'exposition a été étudiée à l'aide des modèles 11 à 14 qui correspondent à des expositions d'une journée à des concentrations variables. Celles-ci ont lieu le jeudi d'une semaine "steady-state" et la concentration d'exposition moyenne est constante (100 ppm). Ces différentes simulations sont résumées dans le tableau IV.3.

Tableau IV.2 Simulations des variations journalières de la concentration inspirée (ppm)

Modèle Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Expo.préc.	100	0	0	100	100	100	100	100	100	100
Lundi	100	100	200	200	100	100	100	100	100	100
Mardi	100	100	100	100	200	100	100	100	200	300
Mercredi	100	100	100	100	100	200	100	100	100	100
Jeudi	100	100	100	100	100	100	200	100	200	300
Vendredi	100	100	100	100	100	100	100	200	100	100

Tableau IV.3 Simulations des variations horaires de la concentration inspirée (ppm)

Modèle	Temps d'exposition (h)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	50	50	50	50	0	150	150	150	150
12	150	150	150	150	0	50	50	50	50
13	180	180	180	180	0	20	20	20	20
14	50	150	50	150	0	50	150	50	150

V.3 RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats des modèles 1 à 10 sont résumés dans les tableaux IV.4 à IV.13. Ils présentent les concentrations alvéolaires (C_{ALV}) de TRI et les vitesses d'élimination urinaire du TCE (D_{EU}) et du TCA (D_{AU}) obtenues juste avant l'exposition (8 h) et une heure après la fin de celle-ci (18 h). Ces tableaux contiennent aussi les éliminations urinaires journalières du TCE et du TCA (Q_{EU} et Q_{AU}), de même que les concentrations urinaires de ces deux métabolites. U1, U2, U3 et U4 correspondent aux échantillons d'urine prélevés respectivement le matin, à midi, à la fin de la période de travail et le soir à 22 heures. U23 représente l'urine mélangée de toute la période d'exposition (moyenne de U2 et U3). Les lettres E et A se réfèrent au TCE et au TCA respectivement. Les résultats des simulations des variations horaires de la concentration d'exposition sont présentés dans les tableaux IV.14 à IV.17. Ils contiennent d'une part les concentrations alvéolaires de TRI (C_{ALV}) et les vitesses d'élimination urinaire du TCE (D_{EU}) et du TCA (D_{AU}) pour différents temps de post-exposition, d'autre part les concentrations urinaires de TCE et de TCA dans les échantillons U1, U2, U3, U4, U23 ainsi que U1 correspondant au lendemain matin.

Tableau IV.5 Résultats du modèle 2

Paramètre	Jour de la semaine							
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	LU
<u>TRI</u>								
C _{ALV} 8h (ppm)	0	0,499	0,808	0,999	1,117	1,189	0,735	0,454
C _{ALV} 18h (ppm)	8,253	8,662	8,914	9,070	9,167	-	-	-
<u>TCE</u>								
D _{EU} 8h (mg/h)	0	8,84	11,18	12,21	12,65	12,87	4,47	1,89
D _{EU} 18h (mg/h)	16,14	21,36	23,16	23,87	24,20	-	-	-
Q _{EU} (mg/24h)	275	378	419	436	443	190	72	-
C _{U1E} (mg/l)	0	185	244	265	274	279	96	-
C _{U2E} (mg/l)	50	181	224	240	247	201	-	-
C _{U3E} (mg/l)	190	293	328	340	347	160	-	-
C _{U23E} (mg/l)	120	237	277	290	297	180	158	-
C _{U4E} (mg/l)	254	337	363	373	380	129	-	-
<u>TCA</u>								
D _{AU} 8h (mg/h)	0	2,59	5,07	7,07	8,60	9,75	8,00	6,16
D _{AU} 18h (mg/h)	2,03	4,67	6,95	8,75	10,11	-	-	-
Q _{AU} (mg/24h)	43	105	159	201	233	214	169	-
C _{U1A} (mg/l)	0	41	84	119	146	167	140	-
C _{U2A} (mg/l)	5	48	89	122	147	161	-	-
C _{U3A} (mg/l)	21	65	104	135	159	156	-	-
C _{U23A} (mg/l)	13	56	97	128	153	158	-	-
C _{U4A} (mg/l)	36	78	117	147	169	150	-	-

Tableau IV.6 Résultats du modèle 3

Paramètre	Jour de la semaine							
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	LU
<u>TRI</u>								
C _{ALV} 8h (ppm)	0	0,999	1,117	1,189	1,235	1,262	0,780	0,482
C _{ALV} 18h (ppm)	16,506	9,070	9,167	9,227	9,263	-	-	-
<u>TCE</u>								
D _{EU} 8h (mg/h)	0	16,84	1,394	13,23	13,10	13,10	4,70	1,96
D _{EU} 18h (mg/h)	32,27	26,59	24,95	24,58	24,53	-	-	-
Q _{EU} (mg/24h)	514	498	461	452	451	194	74	-
C _{U1E} (mg/l)	0	370	304	287	283	283	98	-
C _{U2E} (mg/l)	100	312	267	256	254	204	-	-
C _{U3E} (mg/l)	380	397	363	353	353	163	-	-
C _{U23E} (mg/l)	240	353	315	305	303	183	-	-
C _{U4E} (mg/l)	509	417	393	387	387	131	-	-
<u>TCA</u>								
D _{AU} 8h (mg/h)	0	5,17	7,54	9,07	10,13	10,90	8,86	6,79
D _{AU} 18h (mg/h)	4,07	7,30	9,24	10,55	11,47	-	-	-
Q _{AU} (mg/24h)	86	168	213	244	265	238	187	-
C _{U1A} (mg/l)	0	82	126	154	173	187	156	-
C _{U2A} (mg/l)	9	92	130	154	172	180	-	-
C _{U3A} (mg/l)	42	109	143	166	183	173	-	-
C _{U23A} (mg/l)	25	100	136	160	177	176	-	-
C _{U4A} (mg/l)	72	123	155	176	191	166	-	-

Tableau IV.7 Résultats du modèle 4

Paramètre	Jour de la semaine							
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	LU
<u>TRI</u>								
C _{ALV} 8h (ppm)	0,471	1,290	1,297	1,301	1,303	1,305	0,806	0,498
C _{ALV} 18h (ppm)	16,892	9,309	9,314	9,318	9,320	-	-	-
<u>TCE</u>								
C _{EU} 8h (mg/h)	1,93	17,77	14,44	13,52	13,27	13,20	4,76	2,00
C _{EU} 18h (mg/h)	53,67	27,30	25,35	24,81	24,67	-	-	-
C _{EU} (mg/24h)	546	515	470	458	454	196	75	-
C _{U1E} (mg/l)	34	389	313	293	287	285	99	-
C _{U2E} (mg/l)	131	326	275	261	257	206	-	-
C _{U3E} (mg/l)	407	410	370	360	357	165	-	-
C _{U23E} (mg/l)	268	368	322	310	307	185	-	-
C _{U4E} (mg/l)	530	427	397	390	387	133	-	-
<u>TCA</u>								
D _{AU} 8h (mg/h)	6,37	10,42	11,40	11,91	12,22	12,42	9,96	7,60
D _{AU} 18h (mg/h)	10,26	11,91	12,64	13,04	13,30	-	-	-
D _{AU} (mg/24h)	232	276	293	302	308	269	210	-
C _{U1A} (mg/l)	124	176	194	206	211	214	176	-
C _{U2A} (mg/l)	123	177	193	201	206	205	-	-
C _{U3A} (mg/l)	150	189	203	210	215	197	-	-
C _{U23A} (mg/l)	136	183	198	205	210	201	-	-
C _{U4A} (mg/l)	173	199	210	217	221	188	-	-

Tableau IV.8 Résultats du modèle 5

Paramètre	Jour de la semaine							
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	LU
<u>TRI</u>								
C _{ALV} 8h (ppm)	0,471	0,790	1,487	1,419	1,376	1,350	0,834	0,549
C _{ALV} 18h (ppm)	8,638	17,153	9,470	9,414	9,380	-	-	-
<u>TCE</u>								
D _{EU} 8h (mg/h)	1,93	9,35	20,10	15,26	13,85	13,42	4,86	2,35
D _{EU} 18h (mg/h)	17,54	38,21	28,78	25,90	25,05	-	-	-
Q _{EU} (mg/24h)	289	651	549	483	463	200	77	-
C _{U1E} (mg/l)	34	204	439	330	298	290	101	-
C _{U2E} (mg/l)	81	246	363	288	266	209	-	-
C _{U3E} (mg/l)	216	497	437	380	363	168	-	-
C _{U23E} (mg/l)	148	372	400	333	315	168	-	-
C _{U4E} (mg/l)	277	600	450	407	393	135	-	-
<u>TCA</u>								
D _{AU} 8h (mg/h)	6,97	7,82	11,53	12,38	12,68	12,80	10,26	7,62
D _{AU} 18h (mg/h)	8,23	11,31	12,99	13,53	13,74	-	-	-
Q _{AU} (mg/24h)	189	257	301	314	319	277	216	-
C _{U1A} (mg/l)	124	134	194	213	218	221	181	-
C _{U2A} (mg/l)	119	137	196	209	214	211	-	-
C _{U3A} (mg/l)	129	166	208	218	222	202	-	-
C _{U23A} (mg/l)	128	152	202	213	218	206	-	-
C _{U4A} (mg/l)	137	191	216	225	228	194	-	-

Tableau IV.9 Résultats du modèle 6

Paramètre	Jour de la semaine							
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	LU
<u>TRI</u>								
C _{ALV} 8h (ppm)	0,471	0,790	0,988	1,609	1,494	1,423	0,879	0,543
C _{ALV} 18h (ppm)	8,638	8,900	17,315	9,570	9,476	-	-	-
<u>TCE</u>								
D _{EU} 8h (mg/h)	1,93	9,35	11,68	20,92	15,59	14,01	5,09	2,15
D _{EU} 18h (mg/h)	17,54	22,07	39,69	29,33	26,13	-	-	-
Q _{EU} (mg/24h)	289	394	685	562	488	209	81	-
C _{U1E} (mg/l)	34	204	254	456	337	302	106	-
C _{U2E} (mg/l)	81	191	282	377	293	219	-	-
C _{U3E} (mg/l)	216	306	527	450	383	175	-	-
C _{U23E} (mg/l)	148	252	405	413	338	197	-	-
C _{U4E} (mg/l)	277	347	623	460	410	141	-	-
<u>TCA</u>								
D _{AU} 8h (mg/h)	6,97	7,82	8,93	12,51	13,15	13,27	10,64	8,12
D _{AU} 18h (mg/h)	8,23	9,28	12,39	13,88	14,22	-	-	-
Q _{AU} (mg/24h)	189	214	282	312	330	287	224	-
C _{U1A} (mg/l)	124	134	153	212	226	229	188	-
C _{U2A} (mg/l)	119	134	157	171	222	219	-	-
C _{U3A} (mg/l)	129	145	184	223	230	210	-	-
C _{U23A} (mg/l)	128	139	170	217	225	214	-	-
C _{U4A} (mg/l)	137	155	208	231	236	201	-	-

Tableau IV.10 Résultats du modèle 7

Paramètre	Jour de la semaine							
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	LU
<u>TRI</u>								
C _{ALV} 8h (ppm)	0,471	0,790	0,998	1,110	1,685	1,541	0,952	0,588
C _{ALV} 18h (ppm)	8,638	8,900	9,062	17,415	9,632	-	-	-
<u>TCE</u>								
D _{EU} 8h (mg/h)	1,93	9,35	11,68	12,50	21,25	15,74	5,67	2,37
D _{EU} 18h (mg/h)	17,54	22,07	23,55	40,24	29,56	-	-	-
Q _{EU} (mg/24h)	289	394	428	698	567	234	89	-
C _{U1E} (mg/l)	34	204	254	270	463	340	118	-
C _{U2E} (mg/l)	81	196	232	295	413	246	-	-
C _{U3E} (mg/l)	216	306	337	537	453	197	-	-
C _{U23E} (mg/l)	148	252	285	415	433	201	-	-
C _{U4E} (mg/l)	277	347	370	633	463	158	-	-
<u>TCA</u>								
D _{AU} 8h (mg/h)	6,97	7,82	8,93	9,91	13,28	13,74	11,11	8,50
D _{AU} 18h (mg/h)	8,23	9,28	10,35	13,28	14,57	-	-	-
Q _{AU} (mg/24h)	189	214	239	303	339	299	234	-
C _{U1A} (mg/l)	124	134	153	170	224	236	196	-
C _{U2A} (mg/l)	119	134	152	173	224	226	-	-
C _{U3A} (mg/l)	129	145	163	200	235	218	-	-
C _{U23A} (mg/l)	128	139	158	187	230	222	-	-
C _{U4A} (mg/l)	137	155	173	223	242	209	-	-

Tableau IV.11 Résultats du modèle 8

Paramètre	Jour de la semaine							
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	LU
<u>TRI</u>								
C _{ALV} 8h (ppm)	0,471	0,790	0,988	1,110	1,185	1,731	1,070	0,661
C _{ALV} 18h (ppm)	3,638	3,900	9,062	9,161	17,477	-	-	-
<u>TCE</u>								
C _{EU} 8h (mg/h)	1,93	9,35	11,68	12,50	12,83	21,40	7,40	2,95
D _{EU} 18h (mg/h)	17,54	22,07	23,55	24,10	40,48	-	-	-
Q _{EU} (mg/24h)	289	394	428	441	704	313	114	-
C _{U1E} (mg/l)	34	204	254	270	278	466	156	-
C _{U2E} (mg/l)	81	196	232	245	300	333	-	-
C _{U3E} (mg/l)	216	306	337	347	540	265	-	-
C _{U23E} (mg/l)	148	252	285	295	420	299	-	-
C _{U4E} (mg/l)	277	347	370	380	637	211	-	-
<u>TCA</u>								
D _{AU} 8h (mg/h)	6,97	7,82	8,93	9,91	10,68	13,87	11,58	8,97
D _{AU} 18h (mg/h)	8,23	9,28	10,35	11,24	13,97	-	-	-
Q _{AU} (mg/24h)	189	214	239	260	320	307	246	-
C _{U1A} (mg/l)	124	134	153	170	183	235	203	-
C _{U2A} (mg/l)	119	134	152	168	185	229	-	-
C _{U3A} (mg/l)	129	145	163	179	212	223	-	-
C _{U23A} (mg/l)	128	139	158	173	198	226	-	-
C _{U4A} (mg/l)	137	155	173	187	234	215	-	-

Tableau IV.12 Résultats du modèle 9

Paramètre	Jour de la semaine							
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	LU
<u>TRI</u>								
C _{ALV} 8h (ppm)	0,471	0,790	1,487	1,419	1,876	1,659	1,025	0,633
C _{ALV} 18h (ppm)	8,638	17,153	9,470	17,668	9,788	-	-	-
<u>TCE</u>								
D _{EU} 8h (mg/h)	1,93	9,35	20,10	15,26	22,27	16,19	5,89	2,50
D _{EU} 18h (mg/h)	17,54	38,21	28,78	42,04	30,27	-	-	-
Q _{EU} (mg/24h)	189	257	301	357	381	331	258	-
C _{U1E} (mg/l)	34	204	439	330	483	349	123	-
C _{U2E} (mg/l)	81	246	363	337	397	253	-	-
C _{U3E} (mg/l)	216	497	437	570	467	203	-	-
C _{U23E} (mg/l)	148	372	400	453	432	228	-	-
C _{U4E} (mg/l)	277	600	450	660	477	163	-	-
<u>TCA</u>								
D _{AU} 8h (mg/h)	6,97	7,82	11,53	12,38	15,28	15,28	12,26	9,35
D _{AU} 18h (mg/h)	8,23	11,31	12,99	15,57	16,37	-	-	-
Q _{AU} (mg/24h)	189	257	301	357	381	331	258	-
C _{U1A} (mg/l)	124	134	194	213	259	264	216	-
C _{U2A} (mg/l)	119	137	196	213	257	252	-	-
C _{U3A} (mg/l)	129	166	208	239	266	242	-	-
C _{U23A} (mg/l)	128	152	202	227	262	247	-	-
C _{U4A} (mg/l)	137	191	216	261	272	231	-	-

Tableau IV.13 Résultats du modèle 10

Paramètre	Jour de la semaine							
		MA	ME	JE	VE	SA	DI	MO
TRI								
TAIR (mg/h)	1,470	1,710	1,907	1,727	2,946	2,085	1,281	1,729
CAIR (mg/h)	8,652	8,407	8,979	26,115	10,392	-	-	-
TEB								
DAIR (mg/h)	1,123	6,111	2,552	18,112	31,72	19,39	7,14	1,000
CAIR (mg/l)	17,94	56,31	24,01	19,17	26,31	-	-	-
DAIR (mg/4h)	282	100	670	1021	721	290	114	-
CAIR (mg/l)	34	104	624	389	691	417	149	-
DAIR (mg/l)	11	256	494	430	543	303	-	-
CAIR (mg/l)	16	217	545	791	583	243	-	-
DAIR (mg/l)	148	119	117	613	563	273	-	-
CAIR (mg/l)	189	188	133	941	867	197	-	-
TMA								
DAIR 8h (mg/h)	6,97	1,11	14,14	14,15	19,28	12,27	15,41	11,14
DAIR 18h (mg/h)	5,13	15,15	15,63	19,11	19,10	-	-	-
CAIR (mg/24h)	119	110	361	414	465	317	291	-
CAIR (mg/l)	101	114	239	114	235	133	272	-
CAIR (mg/l)	110	146	271	199	233	317	-	-
CAIR (mg/l)	102	117	211	119	140	304	-	-
CAIR (mg/l)	110	101	145	111	237	110	-	-
CAIR (mg/l)	137	106	280	311	243	211	-	-

Tableau IV.14 Résultats du modèle 11

a) Concentrations alvéolaires et vitesses d'élimination urinaire

Post-exp. h	C _{ALV} ppm	D _{EU} mg/h	D _{AU} mg/h
0	49,44	24,31	11,00
0,5	20,58	24,77	11,08
1	13,15	24,79	11,12
2	5,89	24,21	11,16
4	2,10	22,29	11,16
6	1,52	20,30	11,10
8	1,39	18,46	11,03
10	1,32	16,80	10,94
15	1,20	13,32	10,64

b) Concentrations urinaires (mg/l)

Métabolite	Echantillon d'urine					
	U1	U2	U3	U4	U23	U1
TCE	270	219	300	392	259	289
TCA	170	166	173	186	169	182

Tableau IV.15 Résultats du modèle 12

a) Concentrations alvéolaires et vitesses d'élimination urinaire

rest-exp. h	C _{ALV} ppm	D _{EU} mg/h	D _{AU} mg/h
0	17,73	22,94	11,31
0,5	8,02	23,72	11,53
1	5,48	23,37	11,34
2	3,00	22,47	11,34
4	1,67	20,53	11,29
6	1,43	18,69	11,21
8	1,25	17,01	11,12
10	1,30	15,49	11,01
15	1,17	12,30	10,68

b) Concentrations urinaires (mg/l)

Métabolite	Echantillon d'urine					
	U1	U2	U3	U4	U23	U1
TCE	270	265	290	265	329	266
TCA	170	170	182	198	177	184

Tableau IV.16 Résultats du modèle 13

a) Concentrations alvéolaires et vitesses d'élimination urinaire

Alcool g/l	C_{ALV} ppm	V_{el} ml/h	V_{el} ml/h
0	2,11	11,21	11,21
1	2,19	11,21	11,21
2	2,27	11,21	11,41
3	2,35	11,21	11,39
4	2,43	11,21	11,33
5	2,51	11,21	11,24
6	2,59	11,21	11,14
7	2,67	11,21	11,03
8	2,75	11,21	10,69

b) Concentrations urinaires (mg/l)

Métabolite	Échantillon d'urine					
	24	72	120	144	168	204
TCB	211	224	411	521	541	562
TCA	177	173	180	180	180	184

Tableau IV.17 Résultats du modèle 14

a) Concentrations alvéolaires et vitesses d'élimination urinaire

Post-exp. h	C_{ALV} ppm	D_{EU} mg/h	C_{AU} mg/l
0	43,95	23,91	11,10
0,5	17,21	24,21	11,17
1	11,08	24,13	11,20
2	5,11	23,48	11,13
4	1,98	21,58	11,21
6	1,49	19,65	11,15
8	1,38	17,88	11,06
10	1,31	16,28	10,96
15	1,19	12,91	10,66

b) Concentrations urinaires (mg/l)

Métabolite	Echantillon d'urine					
	U1	U2	U3	U4	U23	U1
TCE	270	237	339	380	288	280
TCA	170	167	178	187	172	183

3. Limites biologiques d'exposition

Les concentrations alvéolaires de TRI correspondant à une exposition répétée à 100 ppm peuvent être obtenues à l'aide du modèle 1. Elles sont présentées dans le tableau IV.18 pour chaque jour de la semaine à différents temps de post-exposition. On peut constater que les concentrations alvéolaires durant les deux premières heures de post-exposition ne changent que peu d'un jour à l'autre, alors que celles mesurées 15 heures après la fin de l'inhalation augmente fortement du lundi au vendredi. Le contrôle d'une exposition au TRI par analyse de l'air alvéolaire ne dépend donc pas uniquement du moment de prélèvement, mais aussi du jour considéré.

Tableau IV.18 Concentrations alvéolaires (ppm) de TRI au cours d'une semaine d'exposition "steady-state" à 100 ppm.

Jour de la semaine \ Temps de post-exposition	0 min 17h	30 min 17h30	1 h 18h00	2 h 19h00	15 h 5h00
lundi	32,07	13,79	8,64	3,84	0,79
mardi	34,34	13,85	8,90	4,09	0,99
mercredi	33,50	14,02	9,06	4,25	1,11
jeudi	33,60	14,12	9,16	4,35	1,18
vendredi	33,67	14,18	9,22	4,41	1,23

La figure IV.1 présente les concentrations urinaires de TCE, de TCA et de la somme des deux métabolites (TTC) au cours d'une semaine d'exposition "steady-state" à 100 ppm. Les concentrations de TCA dans l'urine n'augmente que faiblement tout au long de la semaine et ne varient que

très peu au cours de la journée. Ainsi, le moment de prélèvement de l'urine n'apparaît donc pas comme étant un facteur important dans l'interprétation du contrôle biologique. Par contre, en ce qui concerne le TCE et la somme des deux métabolites (TTC), on peut constater que l'excrétion urinaire augmente fortement en début de semaine pour se stabiliser dans la seconde moitié de celle-ci. De plus, leurs concentrations varient fortement au cours de la journée. Elles sont plus faibles à 12 h qu'à 7 h (excepté le lundi), nettement supérieures à 17 h et maximales à 22 h. Le choix du moment de prélèvement de l'urine est donc déterminant dans l'évaluation biologique du degré d'exposition par analyse du TCE ou de la somme TTC.

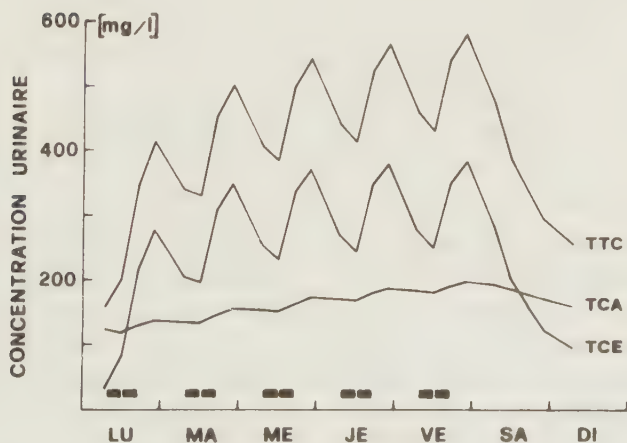


Figure IV.1 Concentrations urinaires de TCE, TCA et TTC durant une semaine d'exposition "steady-state" à 100 ppm. Les échantillons d'urine sont prélevés à 7 h, 12 h, 17 h et 22 h.
■ périodes d'exposition (8 h - 12 h, 13 h - 17 h).

Les concentrations alvéolaires obtenues après exposition à 100 ppm (tableau IV.18), de même que les concentrations urinaires de TCE, TCA et TTC (figure IV.1), calculées à l'aide du modèle mathématique, sont du même ordre de grandeur que celles généralement trouvées lors d'enquêtes épidémiologiques ou d'expérimentations humaines²³. Il faut noter d'autre part, que les résultats présentés ici ne sont valables que dans le cas d'expositions de personnes sédentaires. En effet, une activité physique plus élevée provoquerait une augmentation de la quantité de TRI absorbé et par conséquent une modification de l'excrétion de ce dernier et de ses métabolites. Ce problème sera discuté en détail dans la Partie V.

IV.3.2 Variations horaires de la concentration d'exposition

Les valeurs présentées dans le tableau IV.18 et dans la figure IV.1 ont été établies pour une concentration d'exposition constante. Il est alors nécessaire de tester leur représentativité lors d'expositions fluctuantes. La figure IV.2 présente les résultats des modèles 1 et 11 à 14, et montre les répercussions des variations horaires de la concentration inspirée sur l'élimination pulmonaire du TRI après des expositions moyennes identiques. On peut constater que l'influence des variations de la concentration d'exposition est très marquée durant les premières heures de décharge. Ainsi, les concentrations alvéolaires reflètent essentiellement la fin de l'exposition. En effet, le modèle 13 (20 ppm durant les quatre dernières heures d'exposition) présente des valeurs moins élevées. A partir de la sixième heure de post-exposition, les différences entre les modèles sont négligeables et les con-

centrations alvéolaires deviennent alors représentatives de la concentration moyenne d'exposition. Par ailleurs, ces résultats concordent bien avec ceux obtenus expérimentalement lors d'expositions de sujets humains à des concentrations variables³⁰. Aussi, l'évaluation du degré d'exposition doit être basée sur l'analyse d'un échantillon d'air alvéolaire prélevé au moins six heures après la fin de l'exposition.

L'influence des variations horaires de la concentration inspirée sur l'élimination urinaire des métabolites est présentée sur la figure IV.3 qui contient les résultats des modèles 1 et 11 à 14. Comme on peut le constater les concentrations urinaires de TCE sont influencées de façon notable par les fluctuations de la concentration d'exposition. Cette influence varie d'un échantillon à l'autre: elle est en effet maximale pour les urines collectées à 12 h et 17 h, alors qu'elle est faible pour celles de 22 h et 7 h le lendemain. La forte variabilité des urines de 12 h et 17 h peut être diminuée si l'on considère un échantillon global d'urine prélevé durant toute la période de travail (valeurs extrêmes 295-351 mg/l). Il est d'autre part important de constater que les urines prélevées à 17 h (fin du travail) ne sont pas représentatives, même qualitativement, de la concentration moyenne de la seconde période de travail (13 h - 17 h). La meilleure représentativité de la concentration moyenne d'exposition est donc obtenue avec les échantillons prélevés à 22 h et 7 h le lendemain, ce dernier étant de plus considéré comme l'échantillon le plus reproductible d'un jour à l'autre.

D'autre part, il ressort de la figure IV.3 que les concentrations urinaires de TCA sont très nettement moins influencées que celles de TCE par les fluctuations de la

concentration inspirée. En effet, les variations maximales observées restent inférieures à 5%. Ainsi le temps de prélèvement d'un échantillon d'urine n'influence que peu le résultat de l'analyse du TCA et par conséquent le degré d'exposition estimé.

Les modèles 11 à 14 permettent aussi de discuter l'influence des variations horaires de la concentration inspirée sur les éliminations urinaires journalières de TCE et de TCA. A partir des concentrations urinaires présentées dans les tableaux IV.14 à IV.17, on peut calculer les quantités de TCE et de TCA éliminées par 24 heures:

Modèle	11	12	13	14
TCE (mg)	441	429	451	458
TCA (mg)	260	260	256	264

On peut constater que dans ce cas les variations sont beaucoup moins importantes que pour les concentrations urinaires. Elles sont en effet inférieures à 4% pour le TCE et à 1,5% pour le TCA. Par conséquent, les éliminations urinaires journalières des métabolites sont un bon indice de la concentration moyenne d'exposition. Cependant, elles ont le grand désavantage d'être très difficilement utilisables en pratique, et leur application ne peut en fait être envisagée que dans le cadre d'études expérimentales.

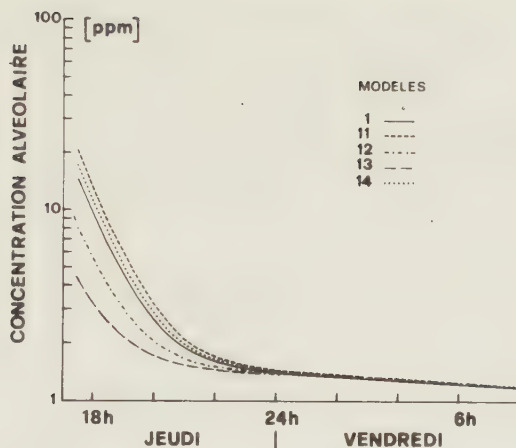


Figure IV.2 Influence des variations horaires de la concentration d'exposition le jeudi d'une semaine "steady-state" sur l'élimination pulmonaire du TRI.

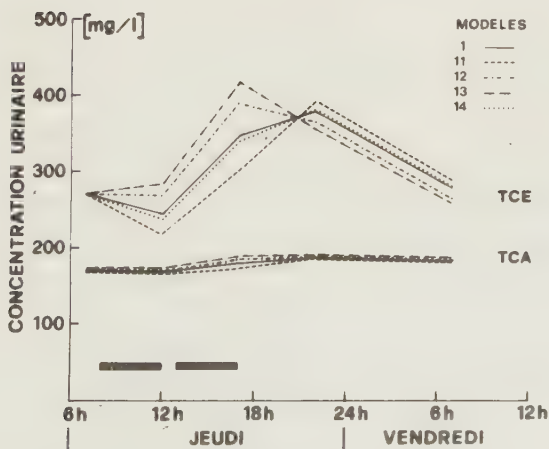


Figure IV.3 Influence des variations horaires de la concentration d'exposition le jeudi d'une semaine "steady-state" sur les concentrations urinaires de TCE et de TCA. ■ période d'exposition.

V.5.7 Variations journalières de la concentration d'exposition

En plus des fluctuations horaires de la quantité de TRI absorbé, la concentration inspirée moyenne varie d'un jour à l'autre lors d'expositions industrielles. Les modèles 1 à 10 simulent schématiquement ces variations journalières.

Les résultats obtenus pour les concentrations alvéolaires sont présentés dans le tableau IV.19 à raison de deux échantillons par jour (8 h et 18 h). Celles-ci y sont exprimées en pourcents de variation par rapport aux résultats obtenus lors d'une semaine d'exposition "steady-state" (modèle 1, tableau IV.4). Il ressort clairement des résultats obtenus que l'influence des variations journalières de la concentration inspirée dépend du temps de post-exposition considéré. En effet, le passage de 100 à 200 ppm produit approximativement un doublement des concentrations alvéolaires à 18 h. Cette variation par contre ne donne pas un doublement des concentrations alvéolaires 15 heures après la fin de l'exposition (8 h le lendemain). De plus, l'influence des fluctuations de la concentration d'exposition n'est pas identique tous les jours de la semaine. En effet, l'augmentation des concentrations alvéolaires après 15 heures de post-exposition est maximale pour la surexposition du lundi et minimale pour celle du vendredi. D'autre part, comme on peut le constater (tableau IV.19) l'influence d'une surexposition persiste durant plusieurs jours sur les concentrations alvéolaires à 8 h. Il en résulte qu'il est difficile d'estimer le degré d'exposition à l'aide de celles-ci. Les concentrations alvéolaires mesurées à 18 h sembleraient les mieux adaptées à l'évaluation de la concentration inspirée. Toutefois, elles sont fortement influencées par les variations horaires de la concentration d'exposition.

Tableau IV.19 Influence des variations journalières de la concentration inspirée. Variations (%) des concentrations alvéolaires de TRI par rapport au modèle 1.

Temps d'exposition \ modèle	4	5	6	7	8	9	10
lundi 8 h	0	0	0	0	0	0	0
12 h	25,5	0	0	0	0	0	0
mardi 8 h	0,3	0	0	0	0	0	0
12 h	1,6	2,7	0	0	0	9,7	18,5
mercredi 8 h	31,3	50,5	0	0	0	50,5	101,1
12 h	3,8	4,5	31,1	0	0	4,5	1,0
jeudi 8 h	17,2	27,8	45,0	0	0	27,8	45,6
12 h	1,7	2,8	4,5	90,1	0	22,9	185,7
vendredi 8 h	10,0	16,1	26,1	42,2	0	58,3	116,5
12 h	1,1	1,7	2,7	4,4	89,5	6,1	12,3
samedi 8 h	0,1	0,6	1,5	2,1	40,1	34,7	61,2

La figure IV.4 présente les résultats de l'influence des fluctuations de la concentration inspirée (modèles 1, 4 - 10) sur les concentrations urinaires de TCE. On peut constater qu'une augmentation de la concentration d'exposition se traduit par une élévation de la concentration urinaire environ identique et cela, indépendamment de l'échantillon d'urine considéré. D'autre part, il est important de noter que l'influence d'une variation de la concentration d'exposition persiste pendant plusieurs jours. Dans ces conditions, il est très difficile d'interpréter le résultat d'une analyse dans l'urine. En effet, la concentration obtenue est le reflet de plusieurs jours d'exposition qui ont chacun une influence différente, dépendant de leur éloignement du moment de prélèvement.

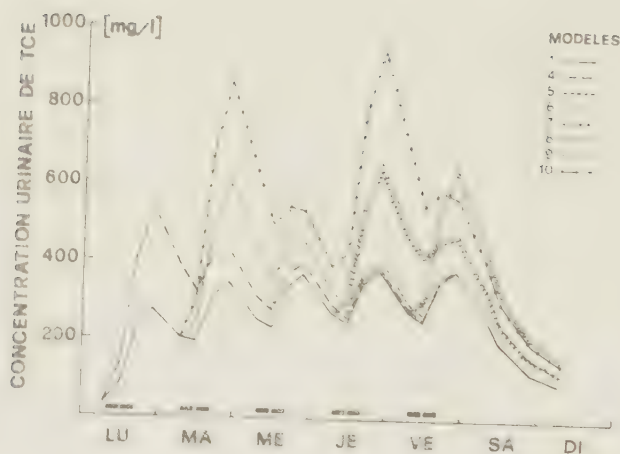


Figure IV.4 Influence des variations journalières de la concentration d'exposition sur les concentrations urinaires de TCE (U1, U2, U3, U4). ■ période d'exposition (8h-12h, 13h-17h).

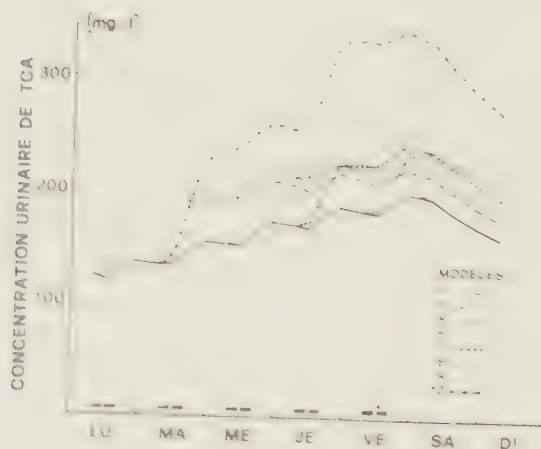


Figure IV.5 Influence des variations journalières de la concentration d'exposition sur les concentrations urinaires de TCA (U1, U2, U3, U4). ■ période d'exposition (8h-12h, 13h-17h).

Les résultats obtenus en ce qui concerne l'élimination urinaire du TCA sont présentés dans la figure IV.5 (modèles 1, 4-10). L'influence des variations de la concentration inspirée sur les concentrations urinaires de TCA diffère totalement de celle sur les concentrations urinaires de TCE. Ceci provient du comportement particulier du TCA dans l'organisme qui est éliminé très lentement et formé non seulement à partir du TRI mais aussi à partir du TCE. On peut constater tout d'abord que l'influence des variations de la concentration d'exposition est relativement faible. D'autre part, la modification de l'excrétion urinaire persiste inchangée presque au cours de toute la semaine. Une analyse de TCA dans l'urine ne peut donc pas, de manière générale, être mise en relation avec la concentration d'exposition du jour même. Elle serait plutôt un reflet de la concentration moyenne d'exposition des jours précédents.

Des constatations identiques à celles faites concernant les concentrations urinaires des métabolites peuvent être développées pour leur excrétion journalière à partir des tableaux IV.4 à IV.13. Dès lors, il ressort des résultats des différentes simulations qu'il est difficile d'envisager une bonne corrélation entre l'exposition moyenne d'une journée et l'excrétion des métabolites dans l'urine ou l'élimination pulmonaire du TRI. En effet, bien que chacun de ces contrôles biologiques permettent de déterminer le degré d'exposition lorsque celle-ci est constante d'un jour à l'autre, ces relations simples disparaissent totalement dans le cas général d'une exposition fluctuante caractéristique d'une situation industrielle. Cette absence de corrélation directe est probablement à l'origine des difficultés qu'ont rencontrées certains auteurs à établir une technique sûre de contrôle biologique de l'exposition.

L'impossibilité d'estimer d'une façon simple le degré d'exposition d'une seule journée à partir de l'analyse du TRI ou de ses métabolites (TCE et TCA) provient essentiellement de l'élimination relativement lente de ces produits de l'organisme. En effet, au début de l'exposition que l'on désire contrôler, la charge de l'organisme en TRI, TCE et TCA peut être encore importante, surtout en ce qui concerne le TCA, et dépend de l'exposition des jours précédents. Cette charge va logiquement influencer les résultats du contrôle biologique qui ne seront plus alors représentatifs d'une seule exposition, mais de la moyenne pondérée de l'absorption de TRI pendant plusieurs jours. C'est pourquoi afin de tenir compte de ce phénomène, il est nécessaire d'envisager d'autres méthodes de contrôle biologique.

Ainsi, en supposant que la vitesse d'élimination d'un produit est proportionnelle à sa charge dans l'organisme, cette dernière peut être estimée avant l'exposition par analyse de l'urine ou de l'air alvéolaire. Si le même type de contrôle est effectué après l'exposition, les deux valeurs ainsi obtenues doivent être le reflet de l'absorption du TRI. Une telle relation est présentée dans la figure IV.6 pour le contrôle biologique à l'aide des concentrations alvéolaires de TRI. Cette figure contient toutes les valeurs obtenues dans les modèles 1 à 10 (celles correspondant à samedi et dimanche sont aussi utilisées et représentent l'absence d'absorption de solvant (0 ppm)), ainsi que celles correspondant à une exposition isolée à 300 ppm. Les concentrations alvéolaires mesurées juste avant la période de travail (8 h) sont reportées en abscisse, alors que les concentrations alvéolaires correspondantes déterminées 15 heures après l'exposition (8 h le

lendemain) représentent l'ordonnée*. Tous les résultats des modèles se répartissent selon quatre droites correspondant chacune à une concentration d'exposition différente (0, 100, 200, 300 ppm). Les droites de régression calculées sont présentées dans le tableau IV.20. Ainsi, deux analyses de TRI dans l'air alvéolaire, l'une avant et l'autre après l'exposition, permettent théoriquement de déterminer le degré d'exposition indépendamment du jour de la semaine considéré et des variations horaires et journalières de la concentration d'exposition.

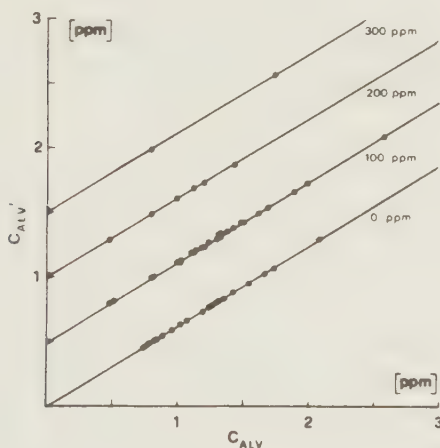


Figure IV.6 Relation entre les concentrations alvéolaires de TRI avant l'exposition (8 h) (C_{ALV}), 15 heures après (8 h le lendemain) (C_{ALV}) et les concentrations inhalées.

* le choix du moment de prélèvement des échantillons est basé sur les résultats de l'influence des variations horaires (cf. IV.3.5).

Les figures IV.7 et IV.8 présentent quant à elles des relations identiques à celles de la figure IV.6 pour le cas des concentrations urinaires de TCE. Dans la première, la concentration de TCE dans l'urine du matin suivant l'exposition (7 h) est reportée en fonction de celle dans l'urine du matin avant l'exposition (7 h). Dans la seconde, en lieu et place de l'urine du lendemain matin, on considère l'urine collectée durant toute la période de travail*. Les droites de régression présentées dans ces deux figures sont décrites dans le tableau IV.20. Tout comme dans le cas des concentrations alvéolaires de TRI, une très bonne corrélation apparaît entre le degré d'exposition et les concentrations urinaires mesurées respectivement avant et après ou pendant l'exposition. Avec les mêmes échantillons d'urine que pour le TCE, des relations identiques sont présentées dans les figures IV.9 et IV.10 pour le cas du TCA. Les équations des droites de régression sont réunies dans le tableau IV.20. On constate que la dispersion des points théoriques est plus grande que précédemment. Cette dispersion provient probablement du fait que le TCA est formé à partir de deux produits, le TRI et le TCE, ayant dans l'organisme des comportements cinétiques différents. D'autre part, il faut remarquer (figure IV.10) que la séparation des différentes droites est très faible en comparaison de celle obtenue avec le TRI ou le TCE, ce qui implique une très petite sensibilité de cet indicateur biologique aux variations de la concentration d'exposition du jour considéré.

D'une manière générale, il apparaît que la méthode de contrôle de l'exposition décrite ici permet d'établir des relations univoques entre la concentration d'exposition moyenne et les analyses biologiques de TRI ou de TCE. Par contre, le TCA n'apparaît pas comme un indicateur suffisamment sensible aux changements de la concentration inhalée. Les différents contrôles biologiques basés sur l'analyse du TRI ou du TCE peuvent être comparés selon leurs sensibilités respectives. Il s'agit

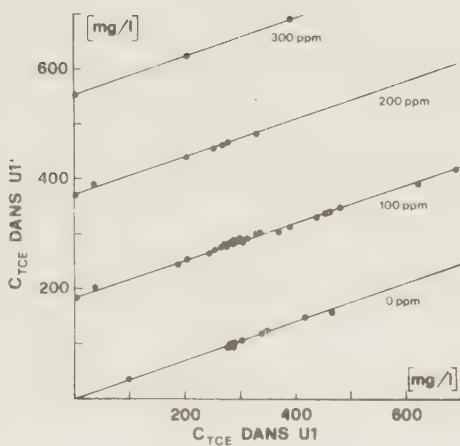


Figure IV.7 Relation entre les concentrations urinaires de TCE (C_{TCE}) le matin avant l'exposition (7 h) (U1) et le matin après l'exposition (U1'), et les concentrations d'exposition.

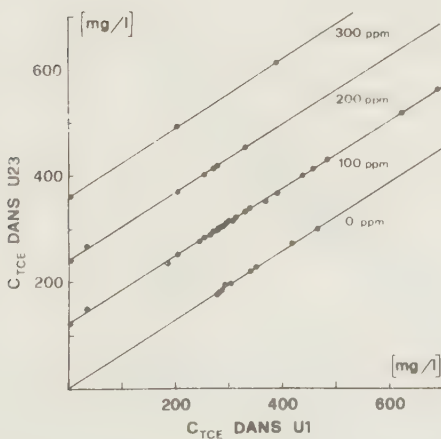


Figure IV.8 Relation entre les concentrations urinaires de TCE (C_{TCE}) le matin avant l'exposition (7 h) (U1) et dans l'urine prélevée durant toute la période de travail (U23), et les concentrations d'exposition.

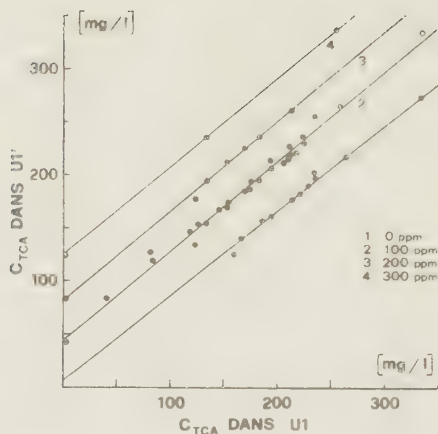


Figure IV.9 Relation entre les concentrations urinaires de TCA (C_{TCA}) le matin avant l'exposition (7 h) ($U1$) et le matin après l'exposition ($U1'$), et les concentrations d'exposition.

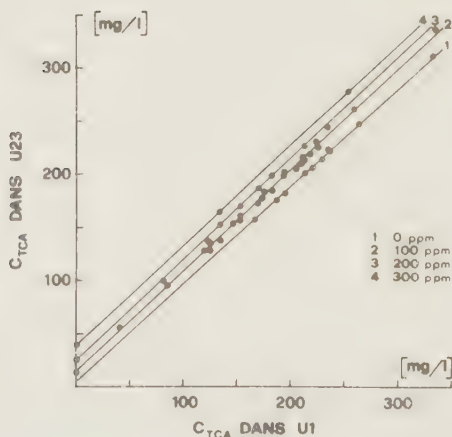


Tableau IV.10 Relation entre les concentrations urinaires de TCA (C_{TCA}) le matin avant l'exposition (7 h) ($U1$) et dans l'urine prélevée durant toute la période de travail ($U23$), et les concentrations d'exposition.

tout d'abord de considérer que celles-ci varient suivant la concentration mesurée avant l'exposition; en effet, elles sont maximales dans le cas d'une exposition isolée (concentration initiale nulle). On peut par contre comparer ces différents indicateurs biologiques dans le domaine des concentrations rencontrées lors d'une exposition répétée à 100 ppm (tableau IV.18, figure IV.1). Les résultats obtenus indiquent que le contrôle biologique proposé dans la figure IV.7 avec le TCE est de loin le plus sensible (66% d'augmentation pour un doublement de la concentration inspirée le jeudi), suivi par celui de la figure IV.8 (41%) et par les concentrations alvéolaires de TRI (42%).

D'autre part, l'analyse du TCA dans l'urine avant et après une période d'exposition supérieure à un jour permettrait peut-être d'estimer le degré d'exposition moyen durant cette période. Mais une telle démarche signifierait l'abandon de la notion de valeur moyenne d'exposition pour une exposition de 8 heures par jour. Un tel contrôle ne doit donc pas être effectué seul, mais pourrait par contre être envisagé comme indication supplémentaire de l'exposition des jours précédents.

Les différentes valeurs présentées dans les figures IV.6 à IV.10 peuvent être rationalisées par des familles de droites caractérisées par l'équation:

$$C_2 = aC_1 + bC_3$$

où C_1 = concentration de l'indicateur avant l'exposition

C_2 = concentration de l'indicateur pendant ou après l'exposition

C_3 = concentration moyenne d'exposition

Tableau IV.20 Equations de régression et coefficients de corrélation des droites $y=ax+b$ des Figures IV.6 - IV.10.

Figure	Concentration d'exposition [ppm]	a	b	Coefficient de corrélation
IV.6 TRI	0	0,019	0	0,999
	100	0,019	0,100	0,999
	200	0,019	0,200	0,999
	300	0,019	0,300	0,999
IV.7 TNE	0	0,001	0	0,999
	100	0,001	0,001	0,999
	200	0,001	0,002	0,999
	300	0,001	0,003	0,999
IV.8 TNE	0	0,001	0	0,999
	100	0,001	0,001	0,999
	200	0,001	0,002	0,999
	300	0,001	0,003	0,999
IV.9 TCA	0	0,001	0	0,996
	100	0,001	0,001	0,995
	200	0,001	0,002	0,997
	300	0,001	0,003	0,997
IV.10 TCA	0	0,001	0	0,999
	100	0,001	0,001	0,999
	200	0,001	0,002	0,999
	300	0,001	0,003	0,999

Dans cette relation b représente le coefficient de corrélation entre la concentration d'exposition et l'excrétion de l'indicateur biologique lors d'expositions isolées. Par contre, a tient compte de l'effet de la demi-vie du produit dans l'organisme et du temps qui s'écoule entre les deux analyses. Ces deux coefficients pourraient être déterminés à partir des résultats d'expériences isolées, permettant ainsi l'extrapolation des données obtenues lors d'expositions uniques au cas de situations industrielles. La concentration moyenne d'exposition peut donc être déterminée à l'aide de la relation:

$$C_3 = (C_2 - aC_1)/b$$

Les coefficients a et b, calculés à partir du tableau IV.20 sont présentés dans le tableau IV.21 pour les différents contrôles biologiques basés sur l'analyse du TRI ou du TCE.

Tableau IV.21 Valeurs de a et b pour le contrôle biologique de l'exposition par analyse du TCE ou du Thi

Exposition	a	b
TRI	0,619	0,337
TCE	0,714	0,337
Thi	0,619	0,337

7.3.5 Conclusions

Les résultats obtenus dans les simulations des variations horaires de la concentration d'exposition permettent de proposer quelques recommandations quant aux moments les plus adéquats de prélèvement de l'air alvéolaire et de l'urine. Il est en effet indispensable que l'échantillon prélevé soit représentatif de toute l'exposition de la journée, c'est-à-dire de la concentration moyenne d'exposition. Pour satisfaire cette condition, l'analyse de l'air alvéolaire doit être effectuée au moins 6 heures après la fin de l'exposition (figure IV.2). Pratiquement, le moment le plus opportun semble être le lendemain matin de l'exposition, juste avant la période de travail suivante. En ce qui concerne le TCE, l'échantillon le plus représentatif est certainement le prélèvement d'urine effectué le lendemain matin de l'exposition (figure IV.3). Dans le cas où, par expérience, on sait que la concentration inspirée ne varie pas trop fortement au cours de la période de travail, l'urine collectée durant toute la période d'exposition peut aussi être prise en considération. En aucun cas par contre, une urine spot prélevée à la fin de l'exposition ne devrait être utilisée comme indicateur biologique. Dans le cas d'une analyse de TCA, le moment de prélèvement importe peu (figure IV.3). Toutefois, il ne faut pas oublier que l'excrétion urinaire de ce métabolite est d'un intérêt très limité pour le contrôle biologique de l'exposition.

Le modèle mathématique a permis l'établissement de limites biologiques théoriques d'exposition en ce qui concerne l'excrétion urinaire des métabolites (figure IV.1) et l'élimination pulmonaire du TRI (tableau IV.18). Mais l'étude de l'influence des variations journalières de la

concentration d'exposition a montré que ces limites biologiques ne doivent être appliquées qu'avec attention et que dans certains cas particuliers seulement. En effet, elles ne peuvent être utilisées que lorsqu'il est connu, par expérience, que les concentrations d'exposition ne varient pas d'un jour à l'autre. Pratiquement, cette situation peut exister lorsque la production est la même durant plusieurs jours, que l'utilisation du TRI a lieu avec des machines automatisées et que les personnes exposées ne changent pas de poste de travail. Dans tous les cas où l'exposition varie fortement d'un jour à l'autre, le contrôle biologique de l'exposition devrait se faire selon la méthode proposée en utilisant deux analyses biologiques (figures IV.6 - IV.8). Théoriquement, l'analyse du TCE est supérieure à celle du TRI du point de vue de la sensibilité, mais d'autres facteurs techniques (prélèvement, analyse, différences individuelles...) doivent intervenir dans le choix définitif de l'indicateur biologique. D'autre part, des relations similaires à celles développées ici pour l'air alvéolaire et l'urine pourraient être établies pour les concentrations sanguines des métabolites. L'analyse du sang pourrait alors apparaître comme étant supérieure à celle de l'urine, en raison notamment des variations individuelles plus faibles généralement observées.

L'excrétion urinaire du TCA, bien que n'étant pas liée de façon directe et simple au degré d'exposition, peut être utilisée afin d'estimer qualitativement l'exposition des jours précédents. En effet, si les concentrations urinaires de TCA sont inférieures à celles correspondant à la concentration d'exposition estimée à partir de TCE ou de TRI, on peut en conclure que l'exposition moyenne des jours précédents a été plus faible que l'exposition du jour même. Si les concentrations de TCA sont trop élevées, les concentrations d'exposition étaient supérieures, alors qu'une bonne correspondance entre les deux contrôles indique une exposition constante d'un jour à l'autre.

F A R T I E V

I N F L U E N C E D E ' L ' E F F O R T P H Y S I Q U E
S U R L ' A B S O R P T I O N E T L E M E T A -
B O L I S M E D E S S O L V A N T S O R G A N I Q U E S

V.1 INTRODUCTION

Alors que le comportement des solvants dans l'organisme n'a été décrit qu'au repos jusqu'ici, il est nécessaire de connaître les répercussions de l'effort physique sur l'absorption, l'excrétion et le métabolisme de ceux-ci. En effet, lors d'expositions industrielles, l'inhalation des solvants s'accompagne généralement d'un travail physique qui a pour conséquence d'augmenter la ventilation alvéolaire et le débit cardiaque, provoquant ainsi un accroissement de la quantité absorbée.

Malgré l'importance de l'effort physique, peu de chercheurs ont étudié ses répercussions sur l'absorption et le métabolisme des solvants. ZIELHUIS¹⁵⁷, dans un article général, discute de façon essentiellement qualitative, l'influence du travail sur l'absorption des solvants. MONSTER et coll.²⁹ de leur côté ont déterminé la rétention et le métabolisme du trichloroéthylène lors d'expositions incluant une période d'effort. ZENZ et BERG¹⁵⁶, quant à eux, ont étudié l'élimination pulmonaire du trichloroéthylène après différentes expositions à des efforts variables. Finalement, ASTRAND et coll.^{27,126,151-155} ont entrepris une étude systématique de l'influence du travail physique sur l'absorption de plusieurs solvants: toluène, 1,1,1-trichloroéthane, styrène, chlorure de méthylène, "white spirit" et trichloroéthylène. Ils constatent notamment que l'effort physique provoque une augmentation des concentrations alvéolaires et artérielles, dépendant du solvant considéré.

Dans le présent chapitre, un modèle simple est développé afin de prédire les répercussions du travail physique sur la rétention et le métabolisme des solvants. L'influence

de l'effort sur les relations existant entre les indicateurs biologiques et le degré d'exposition est aussi examinée, car leur modification éventuelle est déterminante pour le contrôle biologique de l'exposition.

V.2 DEVELOPPEMENT D'UN MODELE SIMPLE

V.2.1 Absorption, métabolisme et-excrétion

Les phénomènes d'absorption et d'excrétion des solvants organiques peuvent être discutés sur la base de la figure V.1. Celle-ci présente schématiquement la variation de la concentration dans l'air alvéolaire, lors d'une exposition d'une durée t_0 à une concentration C_I , pour le cas d'un produit métabolisé. Le point C_∞ représente la concentration dans l'air alvéolaire que l'on obtiendrait si l'exposition était poursuivie jusqu'à équilibre complet de tous les tissus de l'organisme avec le sang artériel. Cette concentration, dans le cas d'un produit inerte, serait équivalente à la concentration d'exposition C_I . La figure V.1 permet de définir quatre surfaces distinctes:

- A surface délimitée par la concentration d'exposition, la concentration alvéolaire à l'équilibre et la durée de l'exposition.
- B surface délimitée par la concentration alvéolaire à l'équilibre, la courbe de charge et la durée de l'exposition.
- C surface délimitée par la courbe de charge et la durée d'exposition.
- D surface délimitée par la courbe de désaturation jusqu'à l'infini.

Les surfaces A+B, C et D permettent de déterminer, moyennant la connaissance de la ventilation alvéolaire, respectivement les quantités absorbées et éliminées par voie pulmonaire pendant et après l'exposition¹⁵⁸. La signification des deux

surfaces A et B peut être analysée à l'aide d'un analogue électrique dont le circuit est présenté dans la figure V.1. Cet analogue permet de rendre compte du comportement des solvants dans l'organisme d'une façon schématisée¹⁵⁹. Des circuits électriques plus élaborés, séparant les tissus en différents groupes⁷, donneraient une meilleure représentation du corps humain en ce qui concerne la cinétique d'absorption et d'élimination, mais ne changeraient pas le bilan global des phénomènes et par conséquent la signification des surfaces A et B.

A l'aide de ce circuit électrique, il est possible de démontrer

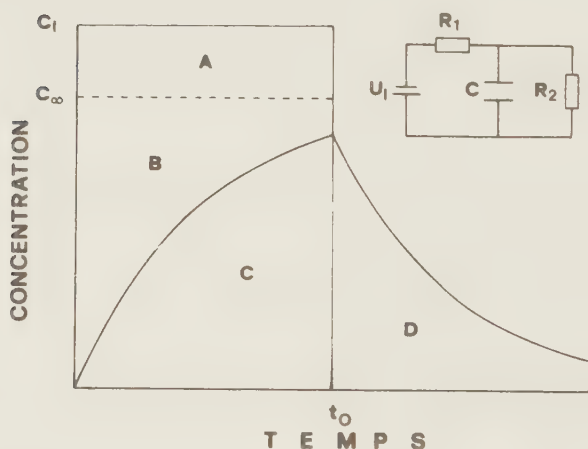


Figure V.1 Concentration de solvant dans l'air alvéolaire pendant et après une exposition d'une durée t_0 à une concentration C_1 . C_∞ représente la concentration dans l'air alvéolaire à l'équilibre. Analogie électrique de l'organisme: U_1 représente la concentration d'exposition, R_1 la pénétration du solvant, R_2 l'inverse de la biotransformation et C la capacité de stockage de l'organisme.

que la surface B est équivalente à la surface D quelque soit le degré de l'exposition. En effet, les courbes de charge et de décharge du condensateur de capacité C peuvent être exprimées par:

$$\text{charge} : U^c = U_{\infty} [1 - \exp(-t/RC)]$$

$$\text{décharge} : U^d = U_{\infty} [1 - \exp(-t_0/RC)] \exp(-t/RC)$$

avec $R = R_1 R_2 / (R_1 + R_2)$

D'autre part, la tension aux bornes du condensateur après un temps infini est donnée par:

$$U_{\infty} = U_I R_2 / (R_1 + R_2)$$

Le calcul des surfaces B et D devient alors:

$$S_B = U_{\infty} t_0 - \int_0^{t_0} U^c dt = U_{\infty} RC [1 - \exp(-t_0/RC)]$$

$$S_D = \int_0^{\infty} U^d dt = U_{\infty} RC [1 - \exp(-t_0/RC)]$$

Ainsi la surface B est quantitativement égale à la surface D quelque soit le temps d'exposition t_0 . Cette équivalence peut d'ailleurs être démontrée, par intégration numérique, dans le cas d'un organisme à trois compartiments tel que celui décrit à l'aide du modèle mathématique dans la partie III.

Ainsi la surface A représente la différence entre la quantité absorbée et la quantité éliminée après l'exposition. Cette surface, déterminée uniquement par la concentration à l'équilibre C_{∞} et la ventilation alvéolaire $\dot{V}_A$, est donc proportionnelle à la quantité totale de métabolites formés pendant et après l'exposition.

V.2.2 Concentration alvéolaire à l'équilibre

La surface A de la figure V.1 permettant de déterminer la quantité de métabolites formés au cours d'une exposition, il est utile de pouvoir estimer la concentration C_{∞} , paramètre déterminant dans le calcul de cette surface. Après un temps d'exposition infini, le solvant est distribué dans tout le volume de l'organisme et par conséquent la concentration dans les différents tissus n'augmente plus. La vitesse d'absorption pulmonaire du produit, déterminée par la ventilation alvéolaire et la différence entre C_I et C_{∞} , sera donc à l'équilibre quantitativement compensée par la vitesse de biotransformation. Cette dernière peut être quantifiée à l'aide de quelques relations mathématiques.

La transformation du solvant absorbé s'effectue dans plusieurs tissus i de volumes T_i . La distribution du solvant entre l'air et le sang, et entre le sang et le tissu i est déterminée respectivement par les coefficients de partage λ_{sang} et $\lambda_{is} = \lambda_i / \lambda_{\text{sang}}$. Dans les tissus, on peut supposer que le métabolisme ne s'effectue que sur la partie du solvant non-liée aux protéines et de plus, que le pourcentage de solvant libre (F_i) ne varie pas en fonction de la concentration. Dans le domaine de concentrations rencontrées lors d'expositions industrielles, la cinétique de la réaction enzymatique, déterminée d'une manière générale par l'équation de MICHAELIS-MENTEN, peut être considérée comme étant de premier ordre (concentration de substrat $\ll$ constante de Michaelis K_m). Les phénomènes de biotransformation peuvent donc être caractérisés par une constante de vitesse globale k_i de premier ordre définie par:

$$dC_i/dt = k_i C_i$$

$$k_i = F_i V_m^i / K_m^i$$

avec C_i = concentration totale de solvant dans le tissu i

V_m^i et K_m^i = constantes de l'équation de Michaelis-Menten

Pour chaque tissu i existe une égalité, par unité de temps, entre la quantité de solvant passant du sang dans le tissu et la quantité biotransformée.

$$\lambda_{is} \dot{Q}_i C_{\infty} - \dot{Q}_i C_i / \lambda_{is} = k_i T_i C_i$$

d'où on obtient:

$$C_i = C_{\infty} \dot{Q}_i \lambda_{is} / (k_i \lambda_{is} T_i + \dot{Q}_i) \quad (V.1)$$

L'équivalence entre les quantités de solvant absorbées et transformées par unité de temps peut alors s'écrire de la manière suivante:

$$(C_I - C_{\infty}) \dot{V}_A = \sum_i (\lambda_{sang} C_{\infty} - C_i / \lambda_{is}) \dot{Q}_i \quad (V.2)$$

avec $\dot{V}_A$ = ventilation alvéolaire (l/min) BTPS

$\dot{Q}_i$ = perfusion du tissu de biotransformation i (l/min)

En utilisant les équations (V.1) et (V.2), C_{∞} peut être exprimée par:

$$C_{\infty} / C_I = 1 / (1 + M / \dot{V}_A) \quad (V.3)$$

avec
$$M = \lambda_{sang} \sum_i \left[\dot{Q}_i k_i \lambda_{is} T_i / (\dot{Q}_i + k_i \lambda_{is} T_i) \right] \quad (V.4)$$

Une fonction mathématique relativement simple permet donc de caractériser théoriquement l'état d'équilibre dans le cas d'un produit transformé dans l'organisme. Cet état est défini uniquement par la ventilation alvéolaire et par un paramètre M propre à chaque substance, contenant la solubilité dans le sang, les propriétés des tissus où est métabolisé le solvant et les caractéristiques des systèmes enzymatiques. En conséquence, l'influence des variations

de la ventilation alvéolaire sur la concentration d'équilibre dans l'air alvéolaire dépend de la nature du solvant.

2.3 Quantité métabolisée

La quantité métabolisée (Q_M) peut être estimée à l'aide de la ventilation alvéolaire et de la surface A (figure V.1), caractérisée par la concentration dans l'air alvéolaire à l'équilibre C_∞ :

$$Q_M = (C_I - C_\infty) t_O \dot{V}_A a$$

a = facteur de transformation des unités de C en mg/l (BTPS)

Avec l'expression mathématique (V.3), on obtient:

$$Q_M = a C_I t_O / (1/\dot{V}_A + 1/M) \quad (V.5)$$

Ainsi la quantité totale de solvant métabolisé lors d'une exposition est proportionnelle non seulement à la concentration d'exposition, en raison des hypothèses formulées concernant les processus de biotransformation, mais aussi à la durée de l'exposition. Cette dernière n'ayant pas en général une influence linéaire sur la quantité de toxique absorbé, il en résulte que le pourcentage total de produit métabolisé, par rapport à la quantité absorbée, varie en fonction de la durée de l'exposition.

Afin de permettre une réflexion sur les phénomènes de métabolisme lors d'une situation industrielle, la discussion précédente et les lois qui en résultent doivent être envisagées dans le contexte des expositions répétées.

A l'aide de l'analogie électrique de la figure V.1, il est alors possible de montrer que ces relations mathématiques restent valables dans le cas d'une absorption répétée de solvant organique. En effet, si l'on considère n expositions répétées, la même équivalence que précédemment (cf V.2.1) peut être mise en évidence entre la somme des n surfaces B et celle des n surfaces D. Les courbes de charge et de décharge du condensateur peuvent s'écrire pour la $i^{\text{ème}}$ exposition:

$$\text{charge: } U_i^c = U_\infty \left[1 - \exp(-t/RC) \right] + U_i' \exp(-t/RC)$$

$$\text{décharge: } U_i^d = U_i' \exp(-t/RC)$$

où U_i' = tension aux bornes du condensateur avant la $i^{\text{ème}}$ charge

U_i' = tension aux bornes du condensateur à la fin de la $i^{\text{ème}}$ charge

Les surfaces B (S_B^i) et D (S_D^i) peuvent alors être exprimées par:

$$S_B^i = U_\infty t_o - \int_0^t U_i^c dt = RC(U_\infty - U_i') \left[1 - \exp(-t_o/RC) \right]$$

$$S_D^i = \int_0^{24-t_o} U_i^d dt = U_i' RC \left[1 - \exp\{-(24-t_o)/RC\} \right]$$

La dernière surface D (S_D^n) correspondant à la $n^{\text{ième}}$ exposition est donnée par:

$$S_D^n = \int_0^\infty U_i^d dt = U_n' RC$$

Les tensions initiales et finales U_i' et U_i'' peuvent être déterminées par les relations de récurrence suivantes:

$$U_i' = U_{i-1}'' \left[\exp(-(24-t_o)/RC) \right]$$

$$U_i'' = U_\infty \left[1 - \exp(-t_o/RC) \right] + U_i' \exp(-t_o/RC)$$

d'où l'on obtient:

$$U'_i = \frac{U_\infty \left[1 - \exp(-t_0/RC) \right] \exp \left[-(24-t_0)/RC \right] \left\{ 1 - \exp \left[-24(i-1)/RC \right] \right\}}{\left[1 - \exp(-24/RC) \right]}$$

$$U'_i = \frac{U_\infty \left[1 - \exp(-t_0/RC) \right] \left[1 - \exp(-24i/RC) \right]}{\left[1 - \exp(-24/RC) \right]}$$

Après de longues opérations algébriques, il est alors possible de montrer que:

$$\sum_{i=1}^n S_B^i = \sum_{i=1}^{n-1} S_D^i + U'_n RC$$

Ainsi la relation (V.5) reste valable lors d'expositions répétées. Toutefois il faut remarquer que cette formule, exprimant la quantité totale de produit métabolisé en fonction de la ventilation alvéolaire, de la solubilité et du métabolisme du solvant, n'est valable qu'en considérant l'ensemble des expositions. Lors d'une série de n expositions, la quantité totale métabolisée est donc déterminée par la somme des n différentes surfaces A, chacune d'entre elles ne représentant pas obligatoirement la quantité de métabolites formés au cours de l'absorption correspondante.

2.4 Clearance métabolique apparente

La concentration alvéolaire à l'équilibre ainsi que la quantité totale de solvant métabolisé peuvent être estimées par les relations (V.3) et (V.5) contenant le paramètre M donné par l'équation (V.4). Alors que l'influence de la solubilité du solvant dans le sang apparaît de façon simple dans M , le terme contenant les phénomènes de biotransformation est plus complexe. Il est néanmoins possible de montrer qu'il représente la clearance métabolique ($\dot{V}$) totale, c'est-à-dire, le débit de sang épuré de solvant par le métabolisme dans les tissus. En fait à l'équilibre, la quantité de solvant passant, par unité de temps, du sang dans le tissu i est égale à la vitesse de biotransformation:

$$\dot{Q}_i \lambda_{sang} C_{\infty} - \dot{Q}_i C_i / \lambda_{is} = k_i T_i C_i$$

d'où on obtient:

$$C_i / C_{\infty} \lambda_{sang} \lambda_{is} = \dot{Q}_i / (\dot{Q}_i + k_i \lambda_{is} T_i)$$

La clearance métabolique du tissu i peut alors s'écrire:

$$\dot{V}_i = \dot{Q}_i (1 - C_i / \lambda_{sang} \lambda_{is} C_{\infty}) = \dot{Q}_i k_i \lambda_{is} T_i / (\dot{Q}_i + k_i \lambda_{is} T_i)$$

Cette expression est identique au terme de la somme de l'équation (V.4). Ainsi le paramètre M est égal au produit du coefficient de partage air-sang par la somme des clearances métaboliques individuelles de chaque tissu i ($\dot{V}_i$). Il représente donc la clearance métabolique apparente de l'organisme:

$$M = \lambda_{sang} \sum_i \dot{V}_i = \lambda_{sang} \dot{V}$$

Afin d'estimer l'influence de l'effort physique sur C_{∞} et sur Q_M , le paramètre M , donné par l'équation (V.4), sera en première approximation considéré comme une constante. En

effet, l'augmentation du débit cardiaque consécutive au travail physique submaximal se fera essentiellement au profit des muscles et éventuellement de la peau. Les tissus responsables de la biotransformation des solvants organiques, faisant partie principalement des tissus très vascularisés¹⁶⁰, ne seront que très peu touchés par l'accroissement du débit cardiaque. Il a d'ailleurs été démontré que l'augmentation de ce dernier ne modifiait pas la rétention pulmonaire obtenue après 30 minutes d'exposition^{151,152}.

V.3 RESULTATS ET DISCUSSION

3.1 Comparaison avec des résultats expérimentaux

Il n'existe malheureusement que peu d'études expérimentales de l'influence de l'effort physique sur l'absorption des solvants organiques. Toutefois, les clearances métaboliques sont connues pour trois produits au moins: le toluène³², le benzène³², et le trichloroéthylène⁷⁹. Les valeurs obtenues par ces auteurs permettent de calculer, avec les coefficients de partage sang-air déterminés précédemment (cf. tableau II.9), les clearances métaboliques apparentes qui s'élèvent respectivement à 41,7, 6,5 et 17,9 l/min. En admettant que C_{∞} est proche de C_{ALV} , ces données utilisées dans l'équation (V.3) rendent possible la prévision des concentrations alvéolaires dans n'importe quelles conditions d'effort physique.

ASTRAND et coll.^{126,151} ont mesuré les concentrations alvéolaires et les concentrations artérielles de trichloroéthylène et de toluène lors d'expositions de 30 minutes avec des efforts de 0, 50, 100 et 150 W. Leurs résultats sont présentés dans les figures V.2 et V.3 en fonction des concentrations alvéolaires ou artérielles calculées à partir de la formule (V.3) avec les clearances métaboliques apparentes décrites ci-dessus, et les ventilations alvéolaires mesurées correspondant aux différents efforts physiques. On peut remarquer pour ces solvants, une concordance satisfaisante entre les valeurs théoriques et expérimentales. Dans le cas du benzène, on ne possède actuellement aucune donnée concernant l'influence de l'effort physique sur son absorption par l'organisme humain. Il est toutefois possible de calculer, pour ce solvant, le rapport C_{ALV}/C_I au repos à l'aide de la formule (V.3). La valeur

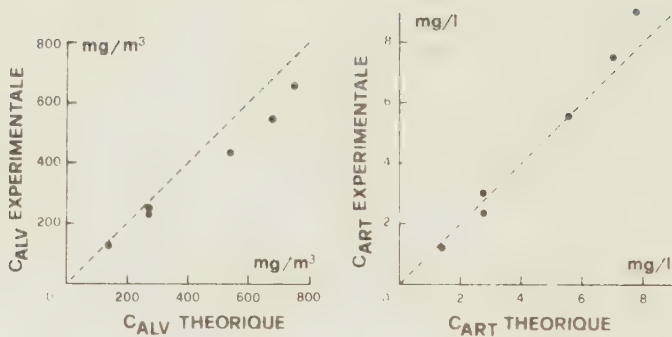


Figure V.2 Comparaison des concentrations alvéolaires (C_{ALV}) et artérielles (C_{ART}) théoriques et expérimentales¹²⁶ obtenues au cours d'expositions au trichloroéthylène à différents efforts physiques.

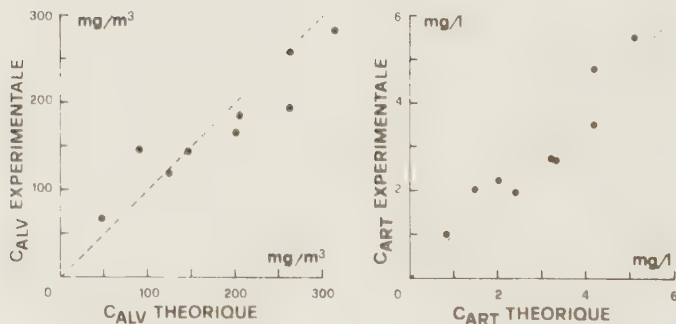


Figure V.3 Comparaison des concentrations alvéolaires (C_{ALV}) et artérielles (C_{ART}) théoriques et expérimentales¹⁵¹ obtenues au cours d'expositions au toluène à différents efforts physiques.

obtenue (0,45) est en bon accord avec celle mesurée (0,42) par HUNTER et coll.¹⁶¹ après 8 heures d'exposition au repos.

Tableau V.1 Comparaison des quantités théoriques et expérimentales de TCE éliminé pendant 22 heures lors d'expositions au trichloroéthylène avec différents efforts.

Ventilation moyenne l/min	Concentration moyenne ppm	Quantité théorique μ moles	Quantité expérimentale μ moles
24	200	1512	1571
15	100	606	667
12	150	800	793

A notre connaissance l'influence de l'effort physique sur le métabolisme n'a été étudiée de façon détaillée que pour le trichloroéthylène¹²⁶, Nous pensons donc tester la validité du modèle simple développé ici pour un des métabolites de ce solvant, le trichloroéthanol (TCE). A l'aide de la formule (V.9) (cf. V.3.4), et en sachant que $K_j = 0,355^{26}$ * et qu'en 22 heures les 55% de la quantité totale de TCE formé sont éliminés dans l'urine, on peut calculer la quantité de ce métabolite éliminée durant cette période lors d'expositions à différents efforts physiques. Dans le tableau V.1, les résultats obtenus par ASTRAND et coll.¹²⁶ au cours d'expositions de 2 heures à des concentrations et avec des efforts variables sont comparés aux prévisions théoriques calculées à l'aide de l'équation (V.9). La concentration d'exposition et la ventilation alvéolaire moyenne ont été utilisées dans la relation mathématique. On constate une bonne concordance entre les prévisions théoriques et les résultats expérimentaux pour le TCE. Toutefois, dans le cas de l'acide

* voir p. 169 pour la définition de K_j

trichloracétique (TCA), les quantités calculées se sont révélées systématiquement supérieures à celles provenant de l'expérience. Ceci est probablement dû à la double origine de l'acide trichloracétique, qui provient d'une part du trichloroéthylène directement, et d'autre part du TCE (cf. III.1.2).

V.3.2 Concentrations dans l'air alvéolaire

La relation mathématique (V.3) développée dans ce travail permet d'estimer l'influence de l'effort physique, par l'intermédiaire de $\dot{V}_A$, sur la concentration de solvant dans l'air alvéolaire à l'équilibre. Celle-ci correspond approximativement à la concentration observée dans l'air alvéolaire (C_{ALV}) après quelques heures d'exposition pour les produits relativement peu solubles dans le sang et assez fortement métabolisés. En effet, après quelques instants d'exposition, la rétention de ceux-ci ne varie que très peu^{25,26}, indiquant que les concentrations alvéolaires observées sont proches de la situation d'équilibre, ou tout au moins que cette dernière est comprise dans la dispersion des résultats expérimentaux.

La clearance métabolique apparent M peut alors être estimée à partir de l'équation (V.3) pour certaines substances dont la rétention a été déterminée au cours d'expositions contrôlées de durées suffisantes (2-8 heures). Le tableau V.2 présente les valeurs de C_{ALV}/C_I et de $\dot{V}_A$ ainsi que les résultats obtenus pour une série de 6 produits. Une ventilation alvéolaire de 6 l/min a été utilisée dans le cas où elle n'avait pas été mesurée. Y sont inclus, lorsqu'ils sont connus, les coefficients de partage air-sang qui per-

mettent de déterminer la clearance métabolique $\dot{V}$. Bien qu'une expérimentation plus précise et plus rigoureuse, notamment en ce qui concerne les ventilations alvéolaires, soit nécessaire, les valeurs du tableau V.2 donnent une idée approximative de l'ordre de grandeur de M et $\dot{V}$. De plus on peut constater que les clearances métaboliques apparentes calculées pour le benzène et le trichloroéthylène sont en bon accord avec celles déterminées par SATO et coll.^{32,79}, alors que celle du toluène semble être nettement inférieure.

Tableau V.2 Clearances métaboliques M et $\dot{V}$ de quelques solvants

Solvant	C_{ALV}/C_I	$\dot{V}_A$	λ_{sang}	M	$\dot{V}$	réf.
Benzène	0,42	6,0	7,10	8	1,1	161
Toluène	0,24	6,2	16,24	20	1,2	25
Styrène	0,10	6,0	59,31	14	0,9	25
Chlorure de méthylène	0,23*	6,0	7,95	20	2,5	162
Trichloroéthylène	0,26	6,2	10,34	18	1,7	26
Acétate d'éthyle	0,07	7,0	-	93	-	163

* calculé à partir des concentrations dans l'air expiré considérant un espace mort de 30% du volume courant

La figure V.4 présente l'influence de $\dot{V}_A$ sur C_{∞}/C_I pour différentes valeurs de M (1, 10, 20, 50, 100) calculée à l'aide de la formule (V.3). On constate ainsi que cette influence est maximale pour les composés les plus solubles dans le sang et les plus fortement métabolisés. De plus, les variations de l'effort physique sont plus fortement ressenties, toutes proportions gardées, lorsque l'on se situe dans les faibles valeurs de $\dot{V}_A$.

La possibilité de prévision des variations de la concentration dans l'air alvéolaire lors d'une exposition, en fonction de l'effort effectué permet de connaître les fluctuations de la charge des tissus fortement perfusés tels que le coeur, le cerveau, etc. En effet, ceux-ci sont, après quelques minutes d'exposition, en équilibre avec le sang artériel et par conséquent avec l'air alvéolaire. Par ailleurs, la connaissance des variations de la charge des différents organes est intéressante du point de vue toxicologique, puisque les effets toxiques d'un produit sont en grande partie conditionnés par la concentration (ou la charge) de composés actifs au niveau des récepteurs biologiques.

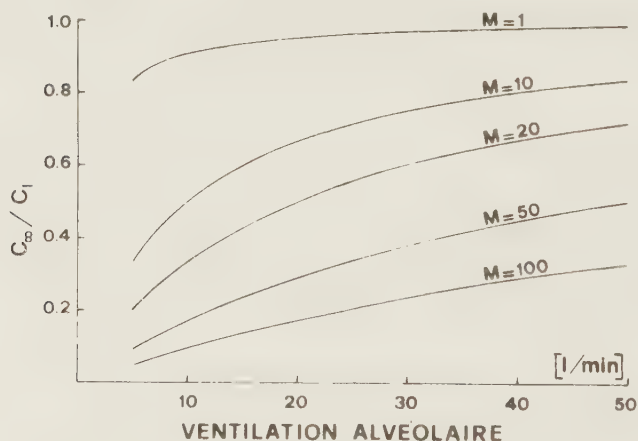


Figure V.4 Variation de la concentration alvéolaire à l'équilibre en fonction de la ventilation alvéolaire pour différentes valeurs de M (1, 10, 20, 50, 100). C_∞ est exprimée comme fraction de la concentration d'exposition (C_∞ / C_i).

3.3 Quantités métabolisées

Le métabolisme des solvants peut être étudié à l'aide de la formule (V.5) qui indique une relation linéaire entre la quantité totale de métabolites formés (Q_M) et la concentration d'exposition (C_I) ou le temps d'exposition (t). Ces deux paramètres d'exposition se répercutent ainsi de manière identique sur la quantité de solvant métabolisé. En conséquence le concept de concentration moyenne d'exposition pondérée par le temps apparaît donc réaliste dans le cas d'un produit dont la toxicité est déterminée principalement par les métabolites ou la formation de ceux-ci. D'autre part, l'influence de l'effort physique sur la quantité métabolisée peut être mise en évidence par transformation de l'expression (V.5):

$$1/Q_M = (1/\dot{V}_A + 1/M) / a C_I t \quad (V.8)$$

Ainsi, l'inverse de la quantité totale métabolisée dépend linéairement de l'inverse de la ventilation alvéolaire pour un produit donné. La pente de la droite ainsi obtenue est conditionnée par les paramètres d'exposition (concentration C_I et durée t), alors que sa position dépend en plus de la nature du solvant (M). Pour un même type d'exposition ($C_I = \text{cst}$, $t = \text{cst}$), on obtient donc une famille de droites parallèles dont chacune est représentative d'une substance particulière.

La figure V.5 présente la variation de Q_M par rapport à l'état de repos (Q_M^0 : $\dot{V}_A = 6 \text{ l/min}$) en fonction de la ventilation alvéolaire pour différentes valeurs de M (1, 10, 20, 100, ∞). On voit que l'influence de l'effort physique est maximale pour les solvants très solubles et très fortement métabolisés. Cette constatation est identique à celle déjà faite en ce qui concerne les concentrations dans l'air

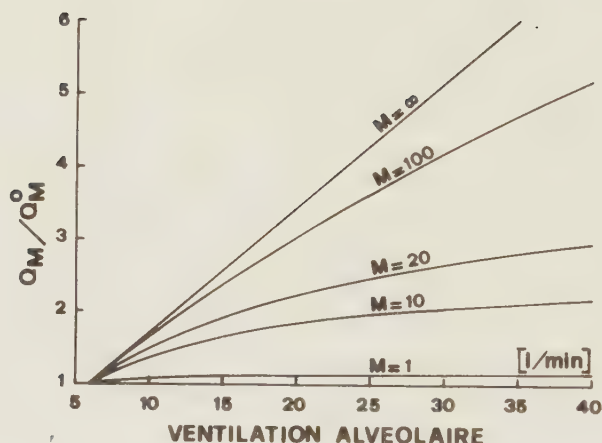


Figure V.5 Variation relative de la quantité de solvant métabolisé (Q_M/Q_M^0) en fonction de la ventilation alvéolaire pour différentes valeurs de M (1, 10, 20, 100, ∞). L'état de repos (Q_M^0) est calculé avec une ventilation alvéolaire de 6 l/min.

alvéolaire pendant l'exposition. Dans le cas limite où le produit est, soit infiniment soluble dans le sang, soit métabolisé extrêmement rapidement, la dépendance entre l'augmentation de la quantité de métabolites et la ventilation devient linéaire. Dans les autres cas, l'augmentation de la ventilation alvéolaire due à l'effort physique est toujours accompagnée d'une augmentation de concentration dans l'air alvéolaire qui diminue la rétention. Ainsi, l'accroissement de la quantité de métabolites formés ne suit pas quantitativement celui de la ventilation alvéolaire.

Les formules développées jusqu'ici se rapportent à la quantité totale de métabolites. Ce paramètre n'étant pas acces-

sible directement par expérimentation, il est utile de s'intéresser à la quantité totale d'un métabolite particulier j (Q_M^j) dans le cas général d'un solvant transformé en plusieurs produits différents:

$$Q_M = \sum_i Q_M^i ; \quad Q_M^j = K^j Q_M$$

où K^j = fraction de la quantité totale métabolisée transformée en métabolite j .

Si l'on admet que la répartition de la quantité totale métabolisée en ses différents métabolites ne dépend pas de la concentration dans les tissus, alors K^j peut être considéré comme étant une constante et la formule (V.5) devient pour Q_M^j :

$$Q_M^j = a C_I + K^j / (1/\dot{V}_A + 1/M) \quad (V.9)$$

Le métabolite peut d'autre part être éliminé par plusieurs voies d'excrétion. La quantité totale de produit éliminé par l'une d'entre elles peut être estimée par cette formule si la répartition de l'élimination entre les différentes voies (urine, bile, salive ...) est indépendante de la concentration de métabolite dans les fluides biologiques. K^j représente alors la fraction de la quantité totale de solvant métabolisé, éliminée sous la forme du métabolite j par la voie d'excrétion considérée. Les résultats discutés dans la figure V.5, puisqu'ils sont relatifs, peuvent s'appliquer à n'importe quel métabolite éliminé par une certaine voie d'excrétion.

V.5.4 Contrôle de l'exposition aux solvants organiques

Il a été montré que la quantité totale d'un métabolite éliminé par une voie d'excrétion donnée peut être décrite par la formule (V.9). De plus, le niveau d'excrétion d'un métabolite à un moment donné est directement proportionnel à la charge de celui-ci dans l'organisme, et par conséquent à la quantité de métabolite formé. Ainsi, les variations de la concentration ou de la vitesse d'excrétion, causées par l'effort physique, seront quantitativement identiques à celles de la quantité de métabolite formé. Ces variations peuvent être décrites, par rapport à un niveau de référence, par l'équation suivante:

$$E/E_0 = (1/\dot{V}_A^0 + 1/M)/(1/\dot{V}_A + 1/M)$$

où E_0 = niveau d'excrétion référence (repos)

E = niveau d'excrétion après l'effort physique

$\dot{V}_A^0$ = ventilation alvéolaire référence (repos)

$\dot{V}_A$ = ventilation alvéolaire durant l'effort physique

Il est d'ailleurs possible de montrer que cette équation reste valable dans le cas d'expositions répétées aussi longtemps que la plus grande partie du métabolisme du solvant a lieu avant l'exposition suivante. La figure V.6 montre l'excrétion relative d'un métabolite (E/E_0) en fonction de la clearance métabolique apparente M et de l'effort physique effectué, classé selon l'échelle "Slough Scales"¹⁶⁴; la ventilation alvéolaire a été estimée à partir de la consommation d'oxygène. L'état de repos est caractérisé par une ventilation alvéolaire de 6 l/min. Il est intéressant de constater que l'excrétion des métabolites n'est pas influencée, même pour des travaux intenses, dans le cas des produits à faibles

valeurs de M. A l'opposé, l'excrétion des métabolites des solvants très solubles ou fortement métabolisés subit une augmentation très nette pouvant atteindre, dans les cas extrêmes, cinq fois le niveau observé au repos. Ainsi, lors du contrôle de l'exposition aux solvants, les résultats de la mesure de la concentration d'exposition ne peuvent en général pas être mis en relation directe avec les analyses biologiques des métabolites effectuées. Lors de la détermination des conditions de travail, la corrélation entre ces deux types de contrôle ne peut se faire, pour certains produits tout au moins, que par l'intermédiaire d'une estimation du niveau d'activité physique. Dans le cas d'une exposition aux environs de la concentration TLV, on peut,

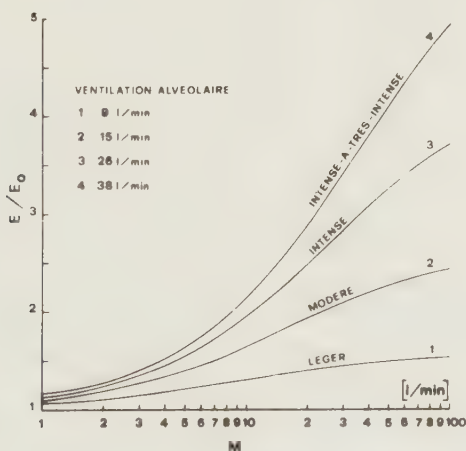


Figure V.6 Variation de l'excrétion relative (E/E_0) d'un métabolite en fonction de M pour quatre efforts physiques différents. L'état de repos (E_0) est caractérisé par une ventilation alvéolaire de 6 l/min.

pour certains produits très solubles dans le sang ou fortement métabolisés, s'attendre à obtenir, selon le travail réalisé, des niveaux d'excrétion des métabolites allant jusqu'à plusieurs fois le TLV biologique. Ainsi, bien que la concentration TLV dans l'air soit respectée, on doit probablement considérer de telles conditions de travail comme présentant un certain risque.

Dans le cas de solvants pour lesquels aucune méthode biologique de contrôle de l'exposition n'est établie, il est nécessaire de pouvoir estimer l'augmentation du risque dû à l'effort physique en fonction de la nature du solvant. Une exposition à la concentration TLV dans des conditions normales provoque une charge en solvant et en métabolites au niveau des récepteurs correspondant au "no effect level". Si pour une même concentration d'exposition le travail est tel qu'il provoque un effort physique ne correspondant plus au domaine de validité de la valeur TLV, la charge en solvant et en métabolites dans l'organisme augmentera et sera éventuellement supérieure au "no effect level", soit pour le solvant, soit pour les métabolites. On peut admettre qu'il sera alors nécessaire de réduire le TLV selon les conditions d'exposition, afin de maintenir les concentrations de solvant ou de métabolites à des niveaux comparables au "no effect level". Si le solvant est lui-même responsable des effets toxiques, la relation (V.3) permet de calculer approximativement le facteur de diminution du TLV nécessaire à maintenir un niveau constant dans l'air alvéolaire:

$$TLV/TLV_0 = (1 + M/\dot{V}_A)/ (1 + M/\dot{V}_A^0) \quad (V.10)$$

où TLV_0 = TLV dans les conditions normales.

TLV = TLV corrigé pour les nouvelles conditions

Si la toxicité dépend des métabolites ou de leur formation,

un raisonnement analogue à partir de l'équation (V.5) conduit aussi à la relation (V.10). Dès lors quelque soit le produit responsable des effets toxiques, la correction de la concentration TLV est donnée par la formule (V.10).

Un exemple d'utilisation de cette relation est présenté dans la figure V.7, dans laquelle le TLV relatif (TLV/TLV_0) est reporté en fonction du paramètre M et de l'effort physique classé selon les mêmes critères que dans la figure V.6. La ventilation alvéolaire dans les conditions normales est choisie égale à 7 l/min. Si tel n'était pas le cas, la concentration TLV corrigée peut être estimée à l'aide de la figure V.7 en divisant le résultat obtenu par la correction correspondant à la transition fictive

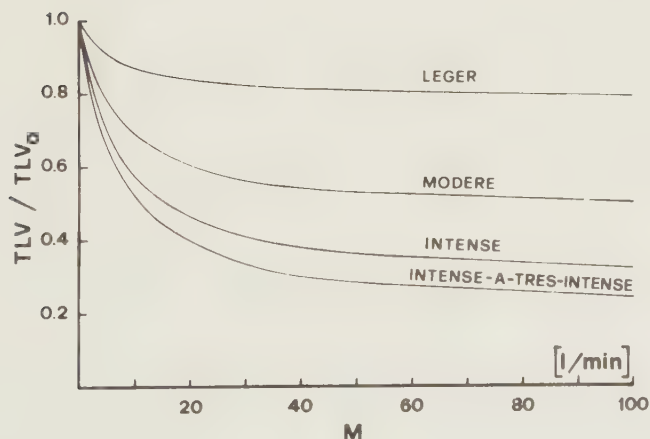


Figure V.7 Variation relative du TLV en fonction de M pour quatre efforts physiques différents classés selon Christensen⁶⁴. L'état de repos (TLV_0) est choisi avec une ventilation alvéolaire de 7 l/min.

entre 7 l/min (conditions standards de la figure V.7) et les nouvelles conditions standards (léger, modéré, etc.).

Pour les solvants peu solubles dans le sang ou peu métabolisés, la correction apparaît donc comme étant négligeable. Lors du contrôle de l'exposition à ces solvants, aucune attention particulière ne semble donc nécessaire en ce qui concerne le niveau d'effort physique, car ce paramètre n'influence pas de manière déterminante le risque de l'exposition. Par contre, dans le cas des solvants à grande valeur de M, l'estimation de l'effort physique réalisé prend une place importante dans la détermination des conditions de travail. Pour un produit extrême possédant un M de 100 par exemple, la concentration TLV devrait être diminuée dans certains cas de plus de quatre fois pour rester dans des conditions d'exposition ne présentant aucun risque.

C O N C L U S I O N S

Afin d'améliorer la compréhension des processus d'absorption de distribution et d'élimination des solvants organiques, nous avons déterminé les coefficients de partage de 10 hydrocarbures chlorés et de 6 hydrocarbures aromatiques par des méthodes statiques(eau-air, sang-air) et dynamiques(huile d'olive-gaz). Les techniques utilisées se sont révélées simples et précises, et elles peuvent être facilement employées pour la détermination de coefficients de partage avec d'autres classes de composés, ou avec d'autres phases liquides. D'autre part, les résultats obtenus pour l'équilibre sang-air, de même que les coefficients de partage d'autres tissus (muscles, reins, foie, coeur) ont pu être corrélés de façon très satisfaisante avec une combinaison linéaire des solubilités dans l'eau et l'huile d'olive. Les relations ainsi obtenues permettent d'estimer, lorsqu'ils ne sont pas connus, les coefficients de partage de certains types de tissus pour différents produits, afin de les utiliser dans l'établissement de modèles de simulation.

L'utilisation de modèles mathématiques pour la simulation de l'absorption, de la distribution, de l'excrétion et du métabolisme des solvants organiques a été illustrée par le développement d'un modèle mathématique permettant l'étude de l'exposition au trichloroéthylène. Les résultats obtenus se sont révélés en bon accord avec les données expérimentales connues, telles que l'élimination pulmonaire du solvant lui-même et l'excrétion urinaire des métabolites (acide trichloroacétique et trichloroéthanol). Le modèle a d'autre part permis une étude de la distribution du trichloroéthylène dans l'organisme, de même qu'une évaluation des quantités de métabolites stockées. L'influence de la durée et de la répétition de l'exposition a de plus été étudiée, et il est apparu que l'excrétion du trichloroéthanol représente l'exposition la

plus récente, alors que l'élimination de l'acide trichloro-acétique est déterminée par l'exposition moyenne des jours précédents. Enfin, il est ressorti des résultats du modèle mathématique que l'élimination pulmonaire du trichloro-éthylène 15 heures après la fin de l'inhalation est représentative de la quantité de solvant stockée dans les tissus adipeux.

Le modèle mathématique a été utilisé pour la simulation d'expositions de type industriel en considérant, d'une part les variations journalières de la concentration, et d'autre part les fluctuations horaires. Les résultats obtenus nous ont permis de proposer quelques recommandations concernant le moment de prélèvement des échantillons biologiques et la nature du composé à doser. Ainsi, les échantillons d'air alvéolaire et d'urine devraient être prélevés le matin suivant l'exposition. De plus, l'urine collectée durant toute la période de travail pourrait éventuellement être considérée dans le cas où la concentration inhalée ne varie pas trop fortement. Le modèle nous a permis d'autre part d'établir des limites biologiques théoriques pour l'excrétion urinaire des métabolites et pour l'élimination pulmonaire du solvant lui-même. Toutefois, nous avons mis en évidence, par l'étude des variations journalières, que ces limites ne sont applicables que dans le cas d'expositions quantitativement reproductibles d'un jour à l'autre. Pour les cas où la concentration d'exposition varie fortement, nous avons proposé une nouvelle méthode de contrôle de l'exposition. Elle consiste en l'analyse de l'air alvéolaire ou de l'urine avant et après l'exposition, permettant ainsi de tenir compte de la charge en solvant ou en métabolites due aux expositions précédentes. De plus, il a été mis en évidence que l'analyse de l'acide trichloroacétique dans l'urine ne permet pas une

bonne estimation du degré d'exposition. Par contre, le dosage de ce produit devrait permettre une estimation semi-quantitative de l'exposition des jours précédents.

Nous avons aussi développé un modèle mathématique simple permettant de prédire l'effet du travail physique sur la rétention et le métabolisme des différents solvants utilisés dans l'industrie. Les résultats obtenus montrent que l'influence de l'effort physique dépend du solvant considéré par l'intermédiaire de sa clearance métabolique apparente. Ce paramètre apparaît donc comme étant déterminant pour l'étude du comportement des solvants dans l'organisme. Malheureusement, il n'existe actuellement pas suffisamment de données expérimentales pour permettre une estimation systématique des clearances métaboliques apparentes des solvants organiques. Dans le cadre de ce travail, il a toutefois été possible de démontrer la validité du modèle pour le cas de deux solvants: le trichloroéthylène et le toluène. Il résulte des différentes équations développées, que la concentration et la durée d'exposition ne sont pas les seuls facteurs déterminant le risque encouru lors de l'absorption des solvants. En fait, la charge en ceux-ci ou en leurs métabolites augmente en fonction de la ventilation alvéolaire. En conséquence, l'excrétion des indicateurs biologiques ne peut pas être directement corrélée avec les paramètres d'exposition, sans évaluation de l'effort physique. De plus, une réduction différenciée des concentrations TLV a été proposée en fonction de l'intensité du travail physique et de la nature du solvant. Les résultats ainsi obtenus peuvent être utilisés comme guide lors du contrôle de l'exposition. En effet, ils permettent d'indiquer notamment si l'effort physique peut être un facteur important ou insignifiant dans l'évaluation des conditions du travail. La clearance

métabolique apparente semble donc être un paramètre important, non seulement lors d'études expérimentales, mais aussi dans le cadre du contrôle de l'exposition aux solvants.

En conclusion, nous sommes parvenus à l'aide de modèles mathématiques, à obtenir des renseignements très utiles concernant le contrôle de l'exposition aux solvants organiques. En effet, l'utilisation de ces techniques de simulation a permis de dégager certaines lois générales et quelques recommandations d'intérêt pratique. Toutefois, les résultats présentés ici ne sont que partiels, et leur validité devra être testée, essentiellement par des enquêtes industrielles. Malgré cela, l'utilisation de modèles de simulation nous paraît avoir sa place dans le cadre des recherches d'indicateurs biologiques de l'exposition. L'établissement de méthodes biologiques de contrôle pourrait en effet être programmé en quatre étapes distinctes:

- expérimentation humaine permettant de caractériser les différents aspects toxicocinétiques de l'absorption, de l'élimination et du métabolisme,
- établissement de modèles sur la base des résultats obtenus par expérimentation humaine,
- étude théorique, à l'aide des modèles, des relations existant entre indicateurs biologiques et degré d'exposition,
- enquête dans l'industrie permettant de tester ou de corriger les résultats théoriques obtenus.

Ainsi, à notre avis, les modèles de simulation n'ont pas uniquement un intérêt théorique, mais peuvent se révéler très utiles dans la résolution de problèmes pratiques.

A N N E X E

MODELE CONTINU

But

Programme de simulation basé sur le modèle continu ($\Delta t \rightarrow 0$, f. III.2.1) pour l'absorption, la distribution, l'élimination et le métabolisme du trichloroéthylène ou d'autres solvants possédant un schéma de métabolisme équivalent. Ce programme permet la simulation d'expositions à des concentrations et des efforts physiques variables (maximum 50 périodes d'exposition différentes). En plus, il rend possible la répétition d'un schéma de base d'expositions. Le programme utilise le sous-programme RKGS qui sert à résoudre un système d'équations différentielles par la méthode de Runge-Kutta-Gill. Il nécessite aussi l'utilisation de deux sous-programmes qui exigent une instruction EXTERNAL pour le calcul de l'intégration (CHAR) et pour la sortie des résultats (OUTPX).

Entrées

L'entrée des données se fait à l'aide de 13 cartes perforées dans les formats suivants:

- cartes 1, 2, 3, 7, 8: 10F8.3
- cartes 6, 9, 10, 11, 12, 13: 10F8.0
- carte 4: 10F8.6
- carte 5: 10I8

Les données nécessaires au programme sont les suivantes:

1	TP	volume de tissu pulmonaire (l)
1	QB	volume de sang pulmonaire (l)
1	TVRG	volume des VRG (l)
1	QVRG	volume de sang dans les VRG (l)
1	TMG	volume des MG (l)
1	QMG	volume de sang dans les MG (l)
1	TFG	volume des FG
1	QFG	volume de sang dans les FG (l)
1	TF	volume du foie (l)
1	QF	volume de sang dans le foie (l)
2	VA	volume alvéolaire (l)
2	VAP	ventilation alvéolaire (l/min)
2	QBP	débit cardiaque (l/min)
2	QVRGP	perfusion sanguine des VRG (l/min)
2	QMGP	perfusion sanguine des MG (l/min)
2	QFGP	perfusion sanguine des FG (l/min)
2	QFP	perfusion sanguine du foie (l/min)
3	AMB	coefficient de partage sang-air
3	AMP	coefficient de partage poumon-air
3	AMVRG	coefficient de partage VRG-air
3	AMFG	coefficient de partage FG-air
3	AMF	coefficient de partage foie-air
4	OK	facteur de transformation ppm-mg/m ³ (BTPS)
4	EUK	constante de vitesse de l'excrétion urinaire du TCE
4	AUK	constante de vitesse de l'excrétion urinaire du TCA
4	EK	constante de vitesse de l'élimination du TCE par d'autres voies que l'urine
4	AK	constante de vitesse de l'élimination du TCA par d'autres voies que l'urine
4	EAK	constante de vitesse de la transformation TCE-TCA
4	PERE	fraction transformée en TCE
4	PERA	fraction transformée en TCA

5	NDIM	dimension du vecteur P(I)
5	NEXD	nombre de types différents d'exposition
5	NS	nombre de répétitions du schéma de base de l'exposition
5	NUMB	numéro du modèle
6	PRMT(1)	borne inférieure de l'intervalle d'intégration
6	PRMT(2)	borne supérieure de l'intervalle d'intégration
6	PRMT(3)	pas d'intégration maximum
6	PRMT(4)	borne supérieure de l'erreur
6	DP(I)	vecteur d'entrée des poids d'erreur, la somme de ses composants doit être égale à 1
7	P(I)	vecteur des valeurs initiales
8	PRIN	durée entre des écritures (min)
8	EFF	au repos 0, avec effort physique positif
8	DES	durée de la dernière décharge (h)
9	PS5(I)	perfusion sanguine des MG
10	PS4(I)	débit cardiaque pour les différentes périodes
11	PS3(I)	ventilation alvéolaire pour les différentes périodes (l/min)
12	PS1(I)	concentration inspirée (ppm)
13	PS2(I)	durée des différentes périodes (min)

Si EFF est égal à zéro, les cartes 9 à 11 ne doivent pas être introduites. Les cartes 12 et 13 suivent donc directement la carte 8 dans ce cas.

Sorties

Les données des cartes 1, 2, 3, 4, 6, 7 sont imprimées comme rappel. Lors de l'impression des résultats, la concentration et la durée d'exposition, de même que la ventilation alvéolaire et le débit cardiaque dans le cas d'un effort physique, sont indiqués avant chaque type d'exposition. Les résultats suivants sont imprimés toutes les PRIN minutes: le temps, les concentrations du solvant dans l'air alvéolaire ou le sang artériel, dans les VRG, les MG et les FG, les vitesses d'excrétion urinaire des deux métabolites, les quantités de métabolites éliminés, la quantité de solvant biotransformé et absorbé.

Programme

```
// FOR
*LIST SOURCE PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
      SUBROUTINE OUTPX(T,P,DP,IH,NDIM,PRMT)
      DIMENSION P(8),DP(8),PRMT(5)
      COMMON B,C,D,E,F,G1,G2,G3,T1,T2,T3,T4,T5,PRIN,CLA1,QUA2,BIC
100   DATA S1,S5,S6/3*0.0/
      FORMAT (1X,I3,11F9.3)
      AIH=1./(1.+IH)
      S1=S1+P(1)*AIH
      S5=S5+P(5)*AIH
      S6=S6+P(6)*AIH
      IF(AMOD(T,PRIN)-0.0001) 21,23,23
21    SP5=S5*PRMT(3)/60.
      SP6=S6*PRMT(3)/60.
      QUAN=QUA1*(T-PRMT(1))-QUA2*S1
      BIOT=BI0*S1
      WRITE(5,100) IH,T,P(1),P(2),P(3),P(4),P(5),P(6),SP5,SP6,BICT,QUAN
      IF(T-PRMT(2)) 23,22,23
22    S1=0.
      S5=0.
      S6=0.
23    RETURN
      END
```

```
// FOR
*LIST SOURCE PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
  SUBROUTINE CHAR(T,P,DP)
    DIMENSION P(8),DP(8)
    COMMON B,C,D,E,F,G1,G2,G3,T1,T2,T3,T4,T5
    DP(1)=F-B*P(1)+C*P(2)+D*P(3)+E*P(4)
    DP(2)=G1*(P(1)-P(2))
    DP(3)=G2*(P(1)-P(3))
    DP(4)=G3*(P(1)-P(4))
    DP(5)=T1*P(1)-T2*P(5)
    DP(6)=T3*P(1)+T4*P(5)-T5*P(6)
    RETURN
  END

// FOR
*LIST SOURCE PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
*IOCS(1403 PRINTER)
  EXTERNAL CHAR,OUTPX
  DIMENSION P(8),DP(8),PRMT(5),AUX(8,8),DPM(8),PS2(50),PS3(50),PS4(50),PS5(50),PS1(50)
  COMMON B,C,D,E,F,G1,G2,G3,T1,T2,T3,T4,T5,PRIN,QUA1,QUA2,BIC

101  FORMAT(10F8.3)
102  FORMAT(10F8.0)
103  FORMAT('1',///,2X,'IH',5X,'T',7X,'ALV',6X,'VRG',6X,'MG',7X,'FG',6X
5,'TCE',6X,'TCA',7X,'TCE',6X,'TCA',5X,'META',3X,'UPTAKE')
104  FORMAT(10I8)
105  FORMAT(10F8.6)
106  FORMAT(5X,'PPM-MG/M3 CONVERSION FACTOR = ',F5.2,/////)
107  FORMAT(5X,'DP(1)=' ,F4.2,6X,'DP(2)=' ,F4.2,6X,'DP(3)=' ,F4.2,5X,'DP(4
6)=' ,F4.2,4X,'DP(5)=' ,F4.2,4X,'DP(6)=' ,F4.2,/////)
108  FORMAT(5X,'P(1)=' ,F6.3,5X,'P(2)=' ,F6.3,5X,'P(3)=' ,F6.3,4X,'P(4)=' ,
3F6.3,3X,'P(5)=' ,F6.3,3X,'P(6)=' ,F6.3,/)
109  FORMAT(5X,'PRMT(1)=' ,F5.1,3X,'PRMT(2)=' ,F5.1,3X,'PRMT(3)=' ,F4.1,3X
2,'PRMT(4)=' ,F8.6,/)
110  FORMAT(10X,'TISSUE VOLUMES, BLOOD PERFUSIONS, BLOOD VOLUMES AND PA
3RTITION COEFFICIENTS'///)
111  FORMAT(30X,'VRG',5X,'MG',6X,'FG',5X,'LIVER',5X,'PULMONARY COMPARTM
4ENT'///)
112  FORMAT(5X,'TISSUE VOLUME',12X,F4.2,3X,F5.2,3X,F5.2,4X,F4.2,12X,F4.
52,/)
113  FORMAT(5X,'BLOOD VOLUME',13X,F5.3,2X,F5.3,3X,F5.3,4X,F5.3,11X,F5.3
8,/)
114  FORMAT(5X,'BLOOD FLOW',15X,F5.2,2X,F5.2,3X,F5.3,3X,F5.2,11X,F6.3,/
9)
115  FORMAT(5X,'PARTITION COEFFICIENT',3X,F5.1,2X,F5.1,3X,F6.1,3X,F5.1,
611X,F5.1,///)
116  FORMAT(5X,'ALVEOLAR VENTILATION=' ,F5.2,5X,'BLOOD-GAS PARTITION COE
9FFICIENT=' ,F5.2,5X,'ALVEOLAR GAS VOLUME=' ,F4.2,/)
117  FORMAT(25X,'RATE CONSTANTS OF THE FORMATION AND ELIMINATION OF THE
7 METABOLITES'///)
118  FORMAT(5X,'KEU=' ,F8.6,3X,'KAU=' ,F8.6,3X,'KE=' ,F8.6,3X,'KA=' ,F8.6,3
8X,'KEA=' ,F8.6,3X,'KCE/(KCE+KCA)=' ,F5.3,3X,'KCA/(KCE+KCA)=' ,F5.3,/)
119  FORMAT(///,21X,'EXPOSURE CONCENTRATION =',1X,F4.0,1X,'PPM',4X,'EXP
5OSURE DURATION =',1X,F4.0,1X,'MIN'//)
```

```

120  FORMAT (8X,'ALVEOLAR VENTILATION =' ,1X,F5.2,1X,'L/MIN',3X,'CARDIAC
7  OUTPUT =' ,1X,F5.2,1X,'L/MIN',3X,'MUSCLE BLOOD FLCW =' ,1X,F5.2,/)
121  FORMAT('1',////////,10X,'T R I C H L O R E T H Y L E N E   E X P O
2  S U R E ',24X,'M O D E L       C M       N R ',4X,I3,////////)
122  FORMAT(8X,'MIN',6X,'PPM',6X,'PPM',6X,'PPM',6X,'PPM',5X,'MG/H',5X,'
SMG/H',7X,'MG',7X,'MG',6X,'MG',6X,'MG'//)
      READ(2,101) TP,QB,TVRG,QVRG,TMG,QMG,TFG,QFG,TF,QF
      READ(2,101) VA,VAP,QBP,QVRGP,QMGP,QFGP,QFP
      READ(2,101) AMB,AMP,AMVRG,AMMG,AMFG,AMF
      READ(2,105) OK,EUK,AUK,EK,AK,EAK,PERE,PERA
      READ(2,104) NDIM,NEXD,          NS,NUMB
      READ(2,102) PRMT(1),PRMT(2),PRMT(3),PRMT(4),(DP(I),I=1,NDIM)
      READ(2,101) P(1),P(2),P(3),P(4),P(5),P(6)
      READ(2,101) PRIN,EFF,DES
      WRITE(5,121) NUMB
      WRITE(5,109) PRMT(1),PRMT(2),PRMT(3),PRMT(4)
      WRITE(5,108) P(1),P(2),P(3),P(4),P(5),P(6)
      WRITE(5,107) DP(1),DP(2),DP(3),DP(4),DP(5),DP(6)
      WRITE(5,110)
      WRITE(5,111)
      WRITE(5,112) TVRG,TMG,TFG,TF,TP
      WRITE(5,113) QVRG,QMG,QFG,QF,QB
      WRITE(5,114) QVRGP,QMGP,QFGP,QFP,QBP
      WRITE(5,115) AMVRG,AMMG,AMFG,AMF,AMP
      WRITE(5,116) VAP,AMB,VA
      WRITE(5,106) OK
      WRITE(5,117)
      WRITE(5,118) EUK,AUK,EK,AK,EAK,PERE,PERA
      A=1./(VA+TP*AMP+QB*AMB)
      FAM=AMB*QF
      FMET=FAM/(FAM+AMF*TF)
      AVAP=A*VAP
      AAMB=A*AMB
      VMG=AMB/(TMG*AMMG+QMG*AMB)
      SSP=QFP*FMET-QVRGP-QFGP-QFP
      PSS=(SSP+QBP-QMGP)/QBP
      B=A*(VAP+QBP*AMB*(1.-PSS))
      C=AAMB*QVRGP
      D=AAMB*QMGP
      E=AAMB*QFGP
      G1=QVRGP*AMB/(TVRG*AMVRG+QVRG*AMB)
      G2=QMGP*VMG
      G3=QFGP*AMB/(TFG*AMFG+QFG*AMB)
      OK=OK/1000.
      OKP=PRMT(3)*OK
      OKV=OK*VAP
      QUA2=OKP*VAP
      BIO=OKP*QFP*AMB*(1.-FMET)
      TO=OK*QFP*(1.-FMET)*AMB
      T1=EUK*PERE*TO
      T2=(EUK+EAK*EK)/60.
      T3=AUK*PERA*TO
      T4=EAK*AUK/(EUK*60.)
      T5=(AK+AUK)/60.
      IF (EFF) 11,12,11

```

```

11  READ(2,102) (PS5(I),I=1,NEXD)
    READ(2,102) (PS4(I),I=1,NEXD)
    READ(2,102) (PS3(I),I=1,NEXD)
12  READ(2,102) (PS1(I),I=1,NEXD)
    READ(2,102) (PS2(I),I=1,NEXD)
    DO 13 J=1,NS
      DO 1 I=1,NEXD
        WRITE(5,103)
        WRITE(5,122)
        WRITE(5,119) PS1(I),PS2(I)
        IF (EFF) 9,8,9
9      PSS=1.-(PS5(I)+SSP)/PS4(I)
        B=A*PS3(I)+AAMB*(1.-PSS)*PS4(I)
        D=AAMB*PS5(I)
        G2=VMG*PS5(I)
        QUA1=PS1(I)*PS3(I)*OK
        QUA2=OKP*PS3(I)
        WRITE(5,120) PS3(I),PS4(I),PS5(I)
        F=A*PS3(I)*PS1(I)
        GO TO 7
8      F=AVAP*PS1(I)
        QUA1=OKV*PS1(I)
7      PRMT(2)=PRMT(1)+PS2(I)
        CALL MCPY(DP,DPM,1,8,0)
        CALL RKGS (PRMT,P,DP,NDIM,IH,CHAR,OUTPX,AUX)
        PRMT(1)=PRMT(2)+PRMT(3)
1      CONTINUE
13     CONTINUE
        PRMT(2)=PRMT(1)+DES*60.
        F=0.
        CALL MCPY(DP,DPM,1,8,0)
        CALL RKGS (PRMT,P,DP,NDIM,IH,CHAR,OUTPX,AUX)
        CALL EXIT
    END

```

MODELE DISCONTINU

But

Programme de simulation basé sur le modèle discontinu ($\Delta t = 1/f$, cf. III.2.1) pour l'absorption, la distribution, l'élimination et le métabolisme du trichloroéthylène, ou d'autres solvants possédant un schéma de métabolisme équivalent. Ce programme permet la simulation d'expositions à des concentrations et des efforts physiques variables (maximum 50 périodes d'exposition différentes). En plus, il rend possible la répétition d'un schéma de base d'expositions.

Entrées

L'entrée des données se fait à l'aide de 13 cartes perforées dans les formats suivants:

- cartes 1, 11 et 12: 2014
- cartes 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 13: 11F8.5
- carte 7: 10F8.6

Les données nécessaires au programme sont les suivantes:

- | | | |
|---|-------|--|
| 1 | NF | fréquence respiratoire (cpm) |
| 1 | NIRP | durée entre deux stockages ou écritures en période normale (min) |
| 1 | NED | nombre de types différents d'exposition |
| 1 | LOAD | au repos 0, avec effort physique positif |
| 1 | NEDR | nombre de répétitions du schéma de base de l'exposition |
| 1 | NUMB | numéro du modèle |
| 1 | ISTOC | durée entre deux stockages ou écritures en période de changement (min) |

1	ICH	durée de l'impression selon ISTOC (min)
1	NDS	nombre de paramètres différents stockés (cf. STOCK)
1	NGR	nombre de graphiques, si 0 pas d'appel du plotter
2	UNI	unité du temps stocké (cf. STOCK)
3	P(I)	valeurs initiales: 1=ALV, 2=VEN, 3=VRG, 4=MG, 5=FG, 6=quantité de TCA, 7=quantité de TCE, 8=shunt
4	AMB	coefficient de partage sang-air
4	AMP	coefficient de partage tissu pulmonaire-air
4	AMVRG	coefficient de partage VRG-air
4	AMMG	coefficient de partage MG-air
4	AMFG	coefficient de partage FG-air
4	AMF	coefficient de partage foie-air
4	OK	facteur de transformation ppm-mg/m ³ (BTPS)
5	VA	volume alvéolaire (l)
5	VAP0	ventilation alvéolaire au repos (l/min) (BTPS)
5	QVRGP	perfusion sanguine des VRG (l/min)
5	QMGPO	perfusion sanguine des MG (l/min) au repos
5	QFGP	perfusion sanguine des FG (l/min)
5	QFP	perfusion sanguine du foie (l/min)
5	QBFO	débit cardiaque (l/min) au repos
5	QSHP	perfusion sanguine du shunt (l/min)
5	QSH	volume de sang dans le shunt (l)
6	TF	volume de tissu pulmonaire (l)
6	QF	volume de sang pulmonaire (l)
6	TVRG	volume des VRG (l)
6	QVRG	volume de sang dans les VRG (l)
6	TMG	volume des MG (l)
6	QMG	volume de sang dans les MG (l)
6	TFG	volume des FG (l)
6	QFG	volume de sang dans les FG (l)
6	TF	volume du foie (l)
6	QF	volume de sang dans le foie (l)
7	P1	fraction transformée en produit 1 (TCA)

7	P2	fraction transformée en produit 2 (TCE)
7	V20	constante de vitesse de l'élimination de 2 par d'autres voies que l'urine
7	V10	constante de vitesse de l'élimination de 1 par d'autres voies que l'urine
7	V21	constante de vitesse de la transformation de 2 en 1
7	V24	constante de vitesse de l'excrétion urinaire de 2
7	V13	constante de vitesse de l'excrétion urinaire de 1
8	VAP(K)	ventilation alvéolaire pour les différentes périodes (l/min)
9	QBP(K)	débit cardiaque pour les différentes périodes (l/min)
10	QMGP(K)	perfusion sanguine des MG (l/min)
11	NFI(K)	fréquence respiratoire (cpm)
12	NMN(K)	durée des différentes périodes (min)
13	PI(K)	concentration inspirée (ppm).

Si LOAD est égal à zéro, les cartes 8 à 11 ne doivent pas être introduites. Les cartes 12 et 13 suivent donc, directement la carte 7 dans ce cas.

Sorties

Les données des cartes 4, 5, 6, 7 sont imprimées comme rappel. Lors de l'impression des résultats, la concentration et la durée d'exposition, de même que la ventilation alvéolaire et le débit cardiaque dans le cas d'un effort physique, sont indiqués avant chaque type d'exposition. Les résultats suivants sont imprimés toutes les ISTOC puis les NIRP minutes: temps, concentration dans l'air alvéolaire, le sang veineux, les VRG, les MG, les FG, quantité absorbée, quantité biotransformée, quantités de métabolites dans l'organisme, quantités de ceux-ci éliminées dans l'urine et leurs vitesses d'élimination urinaire.

L'utilisation des sous-programmes GRAP, STOCK, SYAX et CURV ou CURVT (NGR différent de 0 pour l'appel de GRAP) permet le dessin des résultats obtenus sur le plotter. Pour l'entrée des données concernant le dessin, se référer aux descriptions des sous-programmes correspondants.

Programme

```
// FOR
*LIST SOURCE PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
*IOCS(1403 PRINTER)
  DIMENSION PI(50),NMN(50),VAP(50),QBP(50),QMGP(50),NFI(50),XVECT(28
40),Y(8,280),P(8),YMAX(8),V(8)
  DATA IT,MD/2*0/
  DATA BIOT,ABS/2*0.0/
  DATA SOM1,SOM2/2*0./
  DATA JO/0/
100  FORMAT(I5,5F8.3,8F9.3)
101  FORMAT(10F8.3)
102  FORMAT(20I4)
103  FORMAT(5X,'RESPIRATORY FREQUENCY = ',I3,/)
104  FORMAT(10X,'INITIAL PARTIAL PRESSURES IN BLOOD AND TISSUES',/)
105  FORMAT(5X,'PA = ',F7.3,3X,'PV = ',F7.3,3X,'PVRG = ',F7.3,3X,'PMC =
4  ',F7.3,3X,'PFG = ',F7.3,3X,'PSH = ',F7.3,////)
106  FORMAT(5X,'PPM-MG/M3 CONVERSION FACTOR = ',F5.2,/////)
107  FORMAT('1',///,3X,'T',4X,'ALV',4X,'VENOUS',3X,'VRG',5X,'MG',6X,'FG
4',5X,'UPTAKE',4X,'BIOT',4X,'STOCK1',3X,'STOCK2',3X,'URINE1',3X,'UR
5INE2',4X,'RATE1',4X,'RATE2')
108  FORMAT(2X,'MIN',3X,'PPM',5X,'PPM',5X,'PPM',5X,'PPM',5X,'PPM',6X,'M
2G',7X,'MG',7X,'MG',7X,'MG',7X,'MG',7X,'MG',6X,'MG/H',5X,'MC/t',///
5/)
110  FORMAT(10X,'TISSUE VOLUMES, BLOOD PERFUSIONS, BLOOD VOLUMES AND PA
3RTITION COEFFICIENTS'////)
111  FORMAT(30X,'VRG',5X,'MG',6X,'FG',5X,'LIVER',5X,'PULMONARY COMPARTM
4ENT',5X,'SHUNT'//)
112  FORMAT(5X,'TISSUE VOLUME',12X,F4.2,3X,F5.2,3X,F5.2,4X,F4.2,12X,F4.
52,/)
113  FORMAT(5X,'BLOOD VOLUME',13X,F5.3,2X,F5.3,3X,F5.3,4X,F5.3,11X,F5.3
8,14X,F5.3,/)
114  FORMAT(5X,'BLOOD FLOW',15X,F5.2,2X,F5.2,3X,F5.3,3X,F5.2,11X,F6.3,1
94X,F5.3,/)
115  FORMAT(5X,'PARTITION COEFFICIENT',3X,F5.1,2X,F5.1,3X,F6.1,3X,F5.1,
611X,F5.1,////)
116  FORMAT(5X,'ALVEOLAR VENTILATION=',F5.2,5X,'BLOOD-GAS PARTITION COE
9FFICIENT=',F5.2,5X,'ALVEOLAR GAS VOLUME=',F4.2,/)
117  FORMAT(10F8.6)
119  FORMAT(//,21X,'EXPOSURE CONCENTRATION = ',1X,F4.0,1X,'PPM',4X,'EXP
50SURE DURATION=',1X,I4,1X,'MIN'/)
```

```

120  FORMAT (8X,'ALVEOLAR VENTILATION =',1X,F5.2,1X,'L/MIN',3X,'CARDIAC
7  OUTPUT =',1X,F5.2,1X,'L/MIN',3X,'MUSCLE BLOOD FLCW =',1X,F5.2,/)
121  FORMAT('1',////////,10X,'T R I C H L O R E T H Y L E N E   E X P O
2  S U R E ',24X,'M O D E L   O M   N R ',2X,I3,////////)
122  FORMAT(40X,'RESPIRATORY FREQUENCY = ',I3,/)
123  FORMAT(5X,'P1=',F5.3,2X,'P2=',F5.3,2X,'V20=',F8.6,2X,'V10=',F8.6,2
5X,'V21=',F8.6,2X,'V24=',F8.6,2X,'V13=',F8.6,/)
124  FORMAT(10X,'PARAMETERS OF THE FORMATION AND ELIMINATION OF THE MET
5ABOLITES',/)
      READ(2,102) NF,NIRP,NED,LOAD,NEDR,NUMB,ISTOC,ICH,NDS,NGR
      READ(2,101) UNI
      READ(2,101) (P(I),I=1,8)
      READ(2,101) AMB,AMP,AMVRG,AMMG,AMFG,AMF,OK
      READ(2,101) VA,VAPO,QVRGP,QMGPO,QFGP,QFP,QBPO,QSHP,QSH
      READ(2,101) TP,QB,TVRG,QVRG,TMG,QMG,TFG,QFG,TF,QF
      READ(2,117) P1,P2,V20,V10,V21,V24,V13
      IF(LOAD) 8,7,8
8      READ(2,101) (VAP(K),K=1,NED)
      READ(2,101) (QBP(K),K=1,NED)
      READ(2,101) (QMGP(K),K=1,NED)
      READ(2,102) (NFI(K),K=1,NED)
7      READ(2,102) (NMN(K),K=1,NED)
      READ(2,101) (PI(K),K=1,NED)
      WRITE(5,121) NUMB
      WRITE(5,116) VAPO,AMB,VA
      WRITE(5,103) NF
      WRITE(5,106) OK
      WRITE(5,110)
      WRITE(5,111)
      WRITE(5,112) TVRG,TMG,TFG,TF,TP
      WRITE(5,113) QVRG,QMG,QFG,QF,QB,QSH
      WRITE(5,114) QVRGP,QMGPO,QFGP,QFP,QBPO,QSHP
      WRITE(5,115) AMVRG,AMMG,AMFG,AMF,AMP
      WRITE(5,104)
      WRITE(5,105) (P(I),I=1,5),P(8)
      WRITE(5,124)
      WRITE(5,123) P1,P2,V20,V10,V21,V24,V13
      WRITE(5,107)
      WRITE(5,108)
      LIM=ICH/ISTOC
      OK=OK/1000.
      VLU=VA+TP*AMP+QB*AMB
      VVRG=TVRG*AMVRG+QVRG*AMB
      VMG=TMG*AMMG+QMG*AMB
      VFG=TFG*AMFG+QFG*AMB
      VF=TF*AMF+QF*AMB
      V(1)=VLU
      V(2)=1.
      V(3)=VVRG
      V(4)=VMG
      V(5)=VFG
      V(6)=V13
      V(7)=V24
      V(8)=1.
      IF(LOAD) 9,11,9

```

```
11  ANFI=1./(FLOAT(NF))
    ST=ANFI*QBPO
    SVRG=ANFI*QVRGP
    SMG=ANFI*QMGP0
    SFG=ANFI*QFGP
    SF=ANFI*QFP
    SSH=ANFI*QSHP
    NI=NF*ISTOC
    VE=ANFI*VAPD
    OVE=OK*VE
    A2=ST*AMB/VLU
    A1=1.-A2-VE/VLU
    B1=SVRG*AMB/VVRG
    C1=SMG*AMB/VMG
    D1=SFG*AMB/VFG
    F1=SSH/QSH
    E1=SVRG/ST
    E2=SMG/ST
    E3=SFG/ST
    E4=SF*AMB*QF/(ST*VF)
    E5=SSH/ST
    TNF=ANFI/60.
    T3=V21*TNF
    T4=1.-(V20+V24+V21)*TNF
    T5=1.-(V10+V13)*TNF
    T6=V13*TNF
    T7=V24*TNF
    B10=AMF*TF*SF*OK*AMB/VF
    CALL STOCK(IT,P,JO,LNI,NDS,XVECT,Y,YMAX)
9   DO 3 K=1,NED
    WRITE(5,119) PI(K),NMN(K)
    PIO=PI(K)
    A3=VE*PIO/VLU
    IF(LOAD) 4,5,4
4   ANFI=1./(FLOAT(NFI(K)))
    WRITE(5,122) NFI(K)
    WRITE(5,120) VAP(K),QBP(K),QMGP(K)
    ST=ANFI*QBPO
    SVRG=ANFI*QVRGP
    SMG=ANFI*QMGP(K)
    SFG=ANFI*QFGP
    SF=ANFI*QFP
    SSH=ANFI*QSHP
    NI=NFI(K)*ISTOC
    VE=ANFI*VAP(K)
    OVE=OK*VE
    A3=VE*PIO/VLU
    A2=ST*AMB/VLU
    A1=1.-A2-VE/VLU
    B1=SVRG*AMB/VVRG
    C1=SMG*AMB/VMG
    D1=SFG*AMB/VFG
    F1=SSH/QSH
    E1=SVRG/ST
    E2=SMG/ST
    E3=SFG/ST
```

```
E4=SF*AMB*QF/(ST*VF)
E5=SSH/ST
TNF=ANFI/60.
T3=V21*TNF
T4=1.-(V20+V24+V21)*TNF
T5=1.-(V10+V13)*TNF
T6=V13*TNF
T7=V24*TNF
BIO=AMF*TF*SF*OK*AMB/VF
5  NJ=NMN(K)/ISTOC
   DO 2 J=1,NJ
   DO 1 I=1,NI
   P(2)=E1*P(3)+E2*P(4)+E3*P(5)+E4*P(1)+E5*P(8)
   P(1)=A3+A2*P(2)+A1*P(1)
   P(3)=P(3)+B1*(P(1)-P(3))
   P(4)=P(4)+C1*(P(1)-P(4))
   P(5)=P(5)+D1*(P(1)-P(5))
   P(8)=P(8)+F1*(P(1)-P(8))
   ABS=ABS+OVE*(PIO-P(1))
   BIOS=BIO*P(1)
   BIOT=BIOT+BIOS
   P(6)=P1*BIOS+T3*P(7)+T5*P(6)
   P(7)=P2*BIOS+T4*P(7)
   SOM1=SOM1+T6*P(6)
1  SOM2=SOM2+T7*P(7)
   IT=IT+ISTOC
   IF(J-LIM) 12,14,14
14  IF(MOD(IT,NIRP)) 2,12,2
12  REL1=V13*P(6)
   REL2=V24*P(7)
   WRITE(5,100) IT,P(1),P(2),P(3),P(4),P(5),ABS,BIOT,P(6),P(7),SOM1,S
SOM2,REL1,REL2
   CALL STOCK(IT,P,JO,UNI,NDS,XVECT,Y,YMAX)
2  CONTINUE
   SOM1=0.
   SOM2=0.
   BIOT=0.
3  ABS=0.
   MD=MD+1
   IF(NEDR-MD) 10,10,9
10  CONTINUE
   IF(NGR) 6,6,13
13  DO 30 I=1,NGR
30  CALL GRAP(XVECT,Y,YMAX,JO,V,OK)
6  CALL EXIT
   END
```

a) Sous-programme STOCK

But

Mémorisation des résultats du modèle discontinu sous la forme d'un vecteur temps (280) et d'une matrice (8,280) contenant les pressions partielles dans le sang et les tissus ainsi que les quantités de métabolites stockées dans l'organisme. Ce sous-programme détermine de plus la valeur maximale de chacun de ces paramètres.

Appel

CALL STOCK(IT,P,JO,UNI,NDS,XVECT,Y,YMAX)

Deux appels du sous-programme STOCK sont nécessaires pour stocker tous les résultats:

- 1) au début du programme principal pour stocker les conditions initiales
- 2) à la sortie des résultats dans une boucle.

Entrées

IT	temps en minutes
P	vecteur des $P(I)$, $I=1,NDS$
NDS	nombre de valeurs dans le vecteur P
UNI	1. résultats stockés en minutes 60. résultats stockés en heures 1440. résultats stockés en jours

Sorties

XVECT vecteur des valeurs temps (min, h ou j selon UNI)
Y matrice des résultats
YMAX vecteur des maxima des différents résultats stockés
JO nombre d'appels au sous-programme STOCK, initialisé
par un DATA dans le programme principal.

Programme

```
// FOR
*LIST SOURCE PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
  SUBROUTINE STOCK(IT,P,JO,UNI,NDS,XVECT,Y,YMAX)
    DIMENSION XVECT(280),Y(8,280),P(8),YMAX(8)
    JO=JO+1
    XVECT(JO)=FLOAT(IT)/UNI
    JO1=JO-1
    DO 1 I=1,NDS
      Y(I,JO)=P(I)
      IF(JO1) 3,2,3
3    IF(YMAX(I)-Y(I,JO)) 2,1,1
2    YMAX(I)=Y(I,JO)
1    CONTINUE
    RETURN
  END
```

b) Sous-programme GRAP

But

Dessin des variations des pressions partielles, des quantités stockées ou des vitesses d'élimination des métabolites en fonction du temps. Les courbes sont en traits continus ou traitillés avec la possibilité d'inscription d'un signe "plus", "fois" ou "triangle" à intervalles réguliers. Chaque courbe est identifiée à l'aide d'une inscription de 4 lettres maximum. Le sous-programme inscrit de plus un texte sur chaque axe et un titre de deux lignes. Il donne aussi la possibilité de tracer des lignes verticales pour indiquer le début ou la fin d'une exposition.

Appel

CALL GRAP(XVECT,Y,YMAX,JO,V,OK)

L'appel du sous-programme provoque le dessin complet demandé et laisse la plume du plotter à l'état initial, mais 5 cm plus loin que la fin du dessin. Plusieurs dessins demandent plusieurs appels du sous-programme.

Entrées

XVECT vecteur des valeurs temps

Y matrice des résultats

YMAX vecteur des maxima des différents résultats stockés

V vecteur de transformation des pressions partielles
 et des quantités de métabolites stockés en quantités
 et vitesses d'élimination

OK facteur de transformation ppm-mg/l

Les données nécessaires au sous-programme GRAP sont les
suivantes:

1	IDES	choix du dessin, 1 pressions partielles, 2 quantités stockées, 3 vitesses d'élimination des métabolites
1	N1,N2,N3	choix des courbes dessinées sur le graphique
1	NEX	nombre d'espaces entre chaque annotation sur OX
1	NEY	nombre d'espaces entre chaque annotation sur OY
1	ISIG	négatif ou nul, pas de signes sur les courbes positif annotation de signes sur les courbes
1	LIG	négatif ou nul, pas de trait vertical positif annotation d'un ou plusieurs traits verticaux
1	ITRAI	négatif ou nul, courbes en traits continus positif courbes en traitillés
2	ALX	longueur en cm de l'axe OX
2	ALY	longueur en cm de l'axe OY
2	BB	largeur des lettres et chiffres en cm
2	HH	hauteur des lettres et des chiffres en cm
2	UX	nombre d'unités entre deux traits sur OX
2	UY	nombre d'unités entre deux traits sur OY
2	XMAX	valeur maximum sur OX dans l'unité utilisée
2	DD	distance en cm entre deux signes sur les courbes
3	TEXT1	texte sur l'axe OX
4	TEXT2	texte sur l'axe OY
5	TEXT3	titre ligne supérieure
6	TEXT4	titre ligne inférieure
7	NT	nombre de traits verticaux à dessiner
8	TXO	vecteur contenant les abscisses des traits verticaux

9 SYM vecteur contenant les textes identificateurs de chaque courbe

Les formats des cartes 1 à 9 sont les suivants:

1 (10I2), 2 (10F8), 3 (20A4), 4 (20A4), 5 (20A4)
6 (20A4), 7 (10I2), 8 (10F8), 9 (A4).

Programme

```
// FOR
*LIST SOURCE PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
      SUBROUTINE GRAP(XVECT,Y,YMAX,JO,V,OK)
      DIMENSION XVECT(280),YVECT(280),Y(8,280),V(8),VF(8),YMAX(8),YMAXO(
48),TEXT1(20),TEXT2(20),TEXT3(20),TEXT4(20),TXO(10),HO(3,8),H(3),SY
5M(8)
      DATA HO(1,1),HO(2,1),HO(3,1)/0.75,0.,0.75/
      DATA HO(1,2),HO(2,2),HO(3,2)/0.75,0.1,0.75/
      DATA HO(1,3),HO(2,3),HO(3,3)/0.05,0.1,0.05/
      DATA HO(1,4),HO(2,4),HO(3,4)/0.75,0.1,0.05/
      DATA HO(1,5),HO(2,5),HO(3,5)/0.2,0.1,0.2/
      DATA HO(1,6),HO(2,6),HO(3,6)/0.75,0.1,0.75/
      DATA HO(1,7),HO(2,7),HO(3,7)/0.2,0.1,0.05/
      DATA HO(1,8),HO(2,8),HO(3,8)/0.75,0.,0.75/
201  FORMAT(10I2)
202  FORMAT(20A4)
203  FORMAT(10F8.3)
204  FORMAT(A4)
      READ(2,201) IDES,N1,N2,N3,NEX,NEY,ISIG,LIG,ITRAI
      READ(2,203) ALX,ALY,88,HH,UX,UY,XMAX,DD
      READ(2,202) (TEXT1(I),I=1,20)
      READ(2,202) (TEXT2(I),I=1,20)
      READ(2,202) (TEXT3(I),I=1,20)
      READ(2,202) (TEXT4(I),I=1,20)
      LO=1
      IPOIN=-1
      DO 37 IR=1,JO
      TIM=XVECT(IR)
      IF(TIM.EQ.XMAX) GO TO 41
37  CONTINUE
41  LIMAX=IR
      DO 34 I=1,8
34  VF(I)=1.
      GO TO (25,29,23),IDES
23  VF(6)=V(6)
      VF(7)=V(7)
```

```
GO TO 25
29 DO 26 I=3,5
26 VF(I)=V(I)*OK
YMAX(8)=YMAX(1)*VF(1)+YMAX(3)*VF(3)+YMAX(4)*VF(4)+YMAX(5)*VF(5)
DO 42 L=1,LIMAX
42 Y(8,L)=Y(1,L)*VF(1)+Y(3,L)*VF(3)+Y(4,L)*VF(4)+Y(5,L)*VF(5)
READ(2,203) VF(6),VF(7)
25 YMAXA=0.
DO 22 J=N1,N2,N3
YMAXO(J)=YMAX(J)*VF(J)
IF(YMAXO(J)-YMAXA) 22,22,27
27 YMAXA=YMAXO(J)
22 CONTINUE
VX=ALX/XMAX
VY=ALY/(UY*FLOAT(NEY*(IFIX(YMAXA/(UY*NEY)+1.))))
TY2=1.1*ALY/VY
TY1=TY2+2.*HH/VY
CY1=-4.*HH/VY
CX2=-5.*BB/VX
CALL SYAX(VX,VY,UX,LY,NEX,NEY,XMAX,YMAXA,BB,HH)
CALL PEN(2,1)
DO 21 LI=N1,N2,N3
LO=LO+1
DO 20 J=1,LIMAX
20 YVECT(J)=Y(LI,J)*VF(LI)
IF(ISIG) 28,28,24
24 IPOIN=LI-2
GO TO 30
28 IPOIN=-1
30 INDIS=(-1)**LO
IF(ITRAI) 35,35,36
36 H(1)=HO(1,LI)
H(2)=HO(2,LI)
H(3)=HO(3,LI)
CALL CURVT(XVECT,YVECT,LIMAX,IPOIN,INDIS,VX,VY,H)
GO TO 21
35 CALL CURV(XVECT,YVECT,LIMAX,IPOIN,INDIS,VX,VY,DO)
21 CONTINUE
CALL PEN(1,1)
CALL FCARA(CX2,0.,BB,HH,1.57)
WRITE(7,202) (TEXT2(I),I=1,20)
CALL FCARA(0.,TY1,BB,HH,0.)
WRITE(7,202) (TEXT3(I),I=1,20)
CALL FCARA(0.,TY2,BB,HH,0.)
WRITE(7,202) (TEXT4(I),I=1,20)
IF(LIG) 32,32,31
31 TY=ALY/VY
READ(2,201) NT
READ(2,203) (TXO(I),I=1,NT)
DO 33 I=1,NT
TX=TXO(I)
CALL FPLOT(1,TX,TY)
33 CALL FPLOT(2,TX,0.)
```

```
32  CALL FCARA(0.,CY1,BB,HH,0.)
    WRITE(7,202) (TEXT1(I),I=1,20)
    IF(ITRAI) 40,40,38
38  X3=XMAX-4.*BB/VX
    X2=X3-0.5/VX
    X1=X2-2./VX
    Y1=0.95*ALY/VY
    READ(2,202) (SYM(I),I=1,8)
    CALL PEN(2,1)
    DO 39 I=N1,N2,N3
      H(1)=HO(1,I)
      H(2)=HO(2,I)
      H(3)=HO(3,I)
      CALL FPLLOT(1,X1,Y1)
      L=-1
      CALL ATRAI(X1,Y1,X2,Y1,H,L,VX,VY,IPOIN)
      Y1=Y1-0.5*HH/VY
      CALL FCARA(X3,Y1,BB,HH,0.)
      WRITE(7,204) SYM(I)
39  Y1=Y1-1.5*HH/VY
40  XTER=XMAX+5./VX
    YTER=-2./VY
    CALL PEN(1,1)
    CALL FPLLOT(1,XTER,YTER)
    RETURN
END
```

c) Sous-programme SYAX

But

Dessin d'un système d'axes OX/OY avec écriture des valeurs correspondantes entières à intervalles réguliers. Le maximum sur l'axe OX doit être une valeur entière paire.

Appel

CALL SYAX(VX,VY,UX,UY,NEX,NEY,XMAX,YMAXA,BB,HH)

A l'appel du sous-programme, la plume est située sur l'axe OY négatif (état normal du plotter). L'origine est alors redéfinie au point de coordonnées (2.,2.) en cm.

Entrées

VX	nombre de cm par unité sur OX
VY	nombre de cm par unité sur OY
UX	nombre d'unités entre chaque trait sur OX
UY	nombre d'unités entre chaque trait sur OY
NEX	nombre d'espaces entre chaque annotation sur OX
NEY	nombre d'espaces entre chaque annotation sur OY
XMAX	valeur maximum sur OX (valeur paire)
YMAXA	valeur maximum sur OY (valeur réelle)
BB	largeur des chiffres annotés sur les axes
HH	hauteur des chiffres annotés sur les axes

Sorties

A la sortie du sous-programme l'état de la plume et sa position ne sont pas définis.

Programme

```
// FOR
*LIST SOURCE PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
SUBROUTINE SYAX(VX,VY,UX,UY,NEX,NEY,XMAX,YMAXA,BB,HH)
100  FORMAT(I2)
101  FORMAT(I4)
    NX=IFIX(XMAX/UX)
    NY=NEY*(IFIX(YMAXA/(UY*NEY))+1.))
    NX1=NX/NEX+1
    NY1=NY/NEY+1
    IOX0=IFIX(NEX*UX)
    XTX0=BB/VX
    XTX1=1.5*XTX0
    YTX=-2.*HH/VY
    YTY=-(HH+0.3)/VY
    IOY0=IFIX(NY*UY)
    IOY1=IFIX(NEY*UY)
    XTY=-(4.*BB+0.3)/VX
    YTY0=0.5*HH/VY
    XOR=-2./VX
    YOR=-2./VY
    CALL FCHEL(VX,VY,XOR,YOR)
    CALL FGRID(0,0.,0.,LX,NX)
    DO 1 I=1,NX1
        IOX=XMAX-(I-1)*IOX0
        IF(IOX.GE.10) GO TO 3
        XTX=FLOAT(IOX)-XTX1
        GO TO 4
3      XTX=FLOAT(IOX)-XTX0
4      CALL FCARA(XTX,YTX,BB,HH,0.)
1      WRITE(7,100) IOX
        CALL FGRID(1,0.,0.,LY,NY)
        DO 2 I=1,NY1
            IOY=IOY0-(I-1)*IOY1
            YTY=FLOAT(IOY)-YTY0
            CALL FCARA(XTY,YTY,BB,HH,0.)
2      WRITE(7,101) IOY
        RETURN
    END
```

d) Sous-programme CURV

But

Dessin d'une courbe de gauche à droite ou de droite à gauche avec annotation d'un signe "plus", "fois" ou "triangle" à intervalles réguliers.

Appel

CALL CURV(XVECT,YVECT,LIMAX,IPOIN,INDIS,VX,VY,DD)

L'appel du sous-programme fait lever la plume et la déplace jusqu'au premier point de la courbe.

Entrées

XVECT	vecteur des abscisses
YVECT	vecteur des ordonnées
LIMAX	nombre de valeurs par vecteur
IPOIN	négatif pas de signe, 0-5 sélection des signes
INDIS	positif ou nul courbe de gauche à droite négatif courbe de droite à gauche
VX	nombre de cm par unité sur OX
VY	nombre de cm par unité sur OY
DD	distance en cm entre chaque signe sur la courbe

Sorties

A la sortie du sous-programme la plume est baissée sur la fin de la courbe qui vient d'être tracée.

Programme

```

/ FOR
LIST SOURCE PROGRAM
ONE WORD INTEGERS
SUBROUTINE CURV(XVECT,YVECT,LIMAX,IPOIN,INDIS,VX,VY,DD)
DIMENSION XVECT(280),YVECT(280)
DI=0.
CALL PEN(1,1)
DO 1 J=1,LIMAX
IF(INDIS) 2,3,3
I=LIMAX-J+1
GO TO 4
I=.J
CALL FPLOTT(-2,XVECT(I),YVECT(I))
IF(IPOIN) 1,5,5
IO=I-1
IF(IO) 1,1,6
DI=DI+SQRT(((XVECT(I)-XVECT(IO))*VX)**2+((YVECT(I)-YVECT(IO))*VY)*
4*2)
IF(DI.LT.DD) GO TO 1
CALL POINT(IPOIN)
DI=0.
CONTINUE
RETURN
END
```

e) Sous-programme CURVT

But

Dessin d'une courbe de gauche à droite ou de droite à gauche en traitillés ne dépendant pas des unités sur OX et OY avec annotation d'un signe "plus", "fois" ou "triangle" sur tous les points.

Appel

CALL CURVT(XVECT,YVECT,LIMAX,IPOIN,INDIS,VX,VY,H)

L'appel du sous-programme fait lever la plume et la déplace jusqu'au point de la courbe.

Entrées

XVECT	vecteur des abscisses
YVECT	vecteur des ordonnées
LIMAX	nombre de valeurs par vecteur
IPOIN	négatif pas de signe, 0-5 sélection des signes
INDIS	positif ou nul courbe de gauche à droite négatif courbe de droite à gauche
VX	nombre de cm par unité sur OX
VY	nombre de cm par unité sur OY,
H	vecteur à trois composants contenant la longueur des traitillés et de l'espace blanc

Sortie

A la sortie du sous-programme la plume est placée sur la fin de la courbe dans un état non-défini.

Programme

```

/ FOR
LIST SOURCE PROGRAM
ONE WORD INTEGERS
  SUBROUTINE CURVT(XVECT,YVECT,LIMAX,IPOIN,INDIS,VX,VY,H)
  DIMENSION XVECT(280),YVECT(280),H(3)
  L=-1
  IF(INDIS) 4,5,5
  X=XVECT(LIMAX)
  Y=YVECT(LIMAX)
  GO TO 6
  X=XVECT(1)
  Y=YVECT(1)
  CALL FPLOT(1,X,Y)
  M=LIMAX-1
  DO 1 J=1,M
  IF(INDIS) 2,3,3
  I=LIMAX-J+1
  GO TO 7
  I=J
  I1=I+INDIS
  X1=XVECT(I1)
  X2=XVECT(I1)
  Y1=YVECT(I1)
  Y2=YVECT(I1)
  CALL ATRA1(X1,Y1,X2,Y2,H,L,VX,VY,IPOIN)
  RETURN
END
```

BIBLIOGRAPHIE

1. J.E. COTES, "Lung function: assessment and application in medicine", 3rd ed., Blackwell Scientific Publications Oxford 1976.
2. S.S. KETY, Pharmacol.Rev. 3, 1 (1951).
3. E.M. PAPPER, R.J. KITZ (eds.), "Uptake and distribution of anesthetic agents", McGraw-Hill Book Company New York 1963.
4. E.I. EGER II, "Anesthetic uptake and action", The Williams and Wilkins Company Baltimore 1974.
5. A. GOLDSTEIN, L. ARONOW, S.M. KALMAN, "Principles of drug action: the basis of pharmacology", Harper and Row New York 1969.
6. R.E. FORSTER II, dans "Uptake and distribution of anesthetic agents", E.M. PAPPER, R.J. KITZ, ed., p. 20, McGraw-Hill Book Company New York 1963.
7. W.W. MAPLESON, J.Appl.Physiol. 18, 197 (1963).
8. A.L. COWLES, H.H. BORGSTEDT, A.J. GILLIES, Anesthesiology 35, 523 (1971).
9. E.I. EGER II, dans "Uptake and distribution of anesthetic agents", E.M. PAPPER, R.J. KITZ, ed., p. 72, McGraw-Hill Book Company New York 1963.
10. A. ZWART, N.T. SMITH, J.E.W. BENEKEN, Computers and Biomedical Research 5, 228 (1972).
11. T.F. HATCH, Arch.Environ.Health 16, 571 (1968).
12. H.E. STOKINGER, Arch.Environ.Health 25, 153 (1972).
13. T.F. HATCH, Arch.Environ.Health 22, 687 (1971).
14. R.L. ZIELHUIS, Int.Arch.Arbeitsmed. 33, 1 (1974).
15. H.E. STOKINGER, Arch.Environ.Health 19, 277 (1969).
16. M. GUILLEMIN, Revue Thérapeutique 32, 189 (1975).

17. I.V. SANOCKIJ, dans "Méthodes utilisées en URSS pour fixer les concentrations maximales biologiquement non dangereuses de substances toxiques", Organisation Mondiale de la Santé 1975.
18. ACGIH, "Threshold Limit Values for substances in work-room air for 1976", 1976.
19. CNA, "Valeurs limites aux emplacements de travail pour les substances toxiques dans l'air (valeurs MAC)", 1974.
20. H.E. STOKINGER, AMRL-TR-72-130, p. 5, Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base Ohio 1972.
21. B.D. ASTILL, G.D. DIVINCENZO, AMRL-TR-72-130, p. 115, Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base Ohio 1972.
22. R.C. WANDS, AMRL-TR-72-130, p. 155, Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base Ohio 1972.
23. R. LAUWERYS, Scand.j.work environ.&health 1, 139 (1975).
24. O. VESTERBERG, Int.Arch.Occup.Environ.Hlth. 35, 89 (1975).
25. J.R. CAPEROS, Thèse, Neuchâtel 1978.
26. B.E. HUMBERT, Thèse, Neuchâtel 1978.
27. I. ASTRAND, Scand.j.work environ.&health 1, 199 (1975).
28. V. SEDIVEC, J. FLEK, Int.Arch.Occup.Environ.Environ. Health 37, 219 1976.
29. A.C. MONSTER, G. BOERSMA, W.C. DUBA, Int.Arch.Occup. Environ.Health 38, 87 (1976).
30. R.D. STEWART, C.L. HAKE, A.J. LEBRUN, J.E. PETERSON, H.V. FORSTER, M.J. HOSKO, P.E. NEWTON, R.J. SOTO, H.C. DODD, S.A. GRAFF, K.K. DONOHOO, J.W. MELLENDER, "Biological standards for industrial worker by breath analysis: trichloroethylene", HEW Publication No.(NIOSH)74-133, 1974.
31. G. MULLER, M. SPASSOVSKI, D. HENSCHLER, Arch.Toxicol. 29, 335 (1972).

- Arch.Toxicol. 32, 283 (1974).
- Arch.Toxicol. 33, 173 (1975).
32. A. SATO, T. NAKAJIMA, Y. FUJIWARA, K. HIROSAWA, Int. Arbeitsmed. 33, 169 (1974).
33. K. NOMIYAMA, H. NOMIYAMA, Int.Arch.Occup.Environ.Hlth. 39, 237 (1977).
34. E. GRANDJEAN, R. MUNCHINGER, V. TURRIAN, P.A. HAAS, H.K KNOEPFEL, H. ROSENMUND, Brit.J.Ind.Med. 12, 131 (1955).
35. R.J. SHERWOOD, Ann.Occup.Hyg. 15, 409 (1972).
36. P. PFAFFLI, A.L. BACKMAN, Work-vironm.-hlth 9, 140 (1972).
37. M. IKEDA, H. OHTSUJI, T. IMAMURA, Y. KOMOIKE, Brit.J.Ind.Med. 29, 328 (1972).
38. M. OGATA, Y. TAKATSUKA, K. TOMOKUNI, Brit.J.Ind.Med. 28, 386 (1971).
39. E. GUBERAN, J. FERNANDEZ, Brit.J.Ind.Med. 31, 159 (1974).
40. V. FISEROVA-BERGEROVA, J. VLACH, K. SINGHAL, Brit.J.Ind.Med. 31, 45 (1974).
41. G. LEHNERT, A. MORGAN, D. SZADKOWSKI, R.L. ZIELHUIS, Int.Arch.Arbeitsmed. 33, 251 (1974).
42. A. STEWARD, P.R. ALLOTT, A.L. COWLES, W.W. MAPLESON, Brit.J.Anaesth. 45, 282 (1973).
43. A. LEO, C. HANSCH, D. ELKINS, Chem.Rev. 71, 525 (1971).
44. R. BATTINO, H.L. CLEVER, Chem.Rev. 66, 395 (1966).
45. R.KOBAYASHI, P.S. CHAPPELEAR, H.A. DEANS, Ind.Eng.Chem. 59, 63 (1967).
46. J.C. GIDDINGS, K.L. MALLIK, Ind.Eng.Chem. 59, 19 (1967).
47. P.A. SEWELL, R. STOCK, J.Chromatog. 50, 10 (1970).
48. O. WICAROVA, J. NOVAK, J. JANAK, J.Chromatog. 65, 241 (1972).
49. A.B. LITTLEWOOD, "Gas chromatography. Principles, Techniques and Applications", 2nd ed., Academic Press New York 1970.
50. J. SIMON, Chromatographia 4, 98 (1971).
51. A.B. SUNAL, P.E. BARKER, J.Chrom.Sci. 13, 541 (1975).

52. R.J. SHERWOOD, Brit.J.Ind.Med. 33, 106 (1976).
53. K. BOCEK, Quant.Struct.Act.Relat.(Experimentia Suppl.)
23, 211 (1976).
54. S.P. WASIK, W. TSANG, J.Phys.Chem. 74, 2970 (1970).
55. B.L. KARGER, A. HARTKOFF, Anal.Chem. 40, 215 (1968).
56. R.E. PECSAR, J.J. MARTIN, Anal.Chem. 38, 1661 (1966).
57. L.H. PHIFER, H.K. PLUMMER, Anal.Chem. 38, 1652 (1966).
58. P.E. PORTER, D.H. DEAL, F.H. STROSS, J.Amer.Chem.Soc.
78, 1000 (1956).
59. J.F. PARCHER, C.L. HUSSEY, Anal.Chem. 45, 188 (1973).
60. H.L. LIAO, D.E. MARTIRE, Anal.Chem. 44, 498 (1972).
61. J.R. CONDER, J.Chromatog. 39, 27 (1969).
62. D.E. CADOGAN, J.R. CONDER, D.C. LOCKE, J.H. PURNELL,
J.Phys.Chem. 73, 708 (1969).
63. R.A. SARAIVA, B.A. WILLIS, A. STEWARD, J.N. LUNN,
W.W. MAPLESON, Brit.J.Anaesth. 49, 115 (1977).
64. S. IKEDA, Anesthesiology 37, 87 (1972).
65. D.E. EVANS, V. FLOOK, W.W. MAPLESON, J.Anaesth.
42, 1028 (1970).
66. H.J. LOWE, dans "Theory and application of gas-
chromatography", H.S. KROMAN, S.R. BENDER, eds., p 194,
Grune et Stratton New York 1968.
67. A. STEWARD, W.W. MAPLESON, P.R. ALLOTT, Brit.J.Anaesth.
44, 650 (1972).
68. R.K. STOELTING, R.E. LONGSHORE, Anesthesiology 36,
503 (1972).
69. P.E. ELLIS, R.K. STOELTING, Anesthesiology 42, 748 (1975).
70. S. NIAZI, W.L. CHIOU, J.Pharm.Sci. 63, 220 (1974).
71. A. MORGAN, A. BLACK, M. WALSH, D.R. BELCHER, Int.J.Appl.
Rad.Isot. 23, 285 (1972).
72. A. MORGAN, A. BLACK, D.R. BELCHER, Ann.Occup.Hyg.
15, 273 (1972).
73. A. MORGAN, A. BLACK, D.R. BELCHER, Ann.Occup.Hyg.
13, 219 (1970).

74. S. NIAZI, W.L. CHIOU, J.Pharm.Sci. 64, 1538 (1975).
75. W.L. CHIOU, S. NIAZI, Res.Communi.Chem.Pathol.Pharmacol. 6, 481 (1973).
76. K. CHANG, W.L. CHIOU, J. Pharm.Sci. 65, 53 (1976).
77. A. SATO, Y. FUJIWARA, K. HIROSAWA, Jap.J.Ind.Health 14 3 (1972).
78. A. SATO, Y. FUJIWARA, T. NAKAJIMA, Jap.J.Ind.Health 16, 30 (1974).
79. A. SATO, T. NAKAJIMA, Y. FUJIWARA, N. MURAYAMA, Brit.J. Ind.Med. 34, 56 (1977).
80. C.P. GIBBS, E.S. MUNSON, M.K. THAM, Anesthesiology 43, 100 (1975).
81. C.P. LARSON, E.I. EGER II, J.W. SEVERINGHAUS, Anesthesiology 23, 349 (1962).
82. H. VAN REES, Int.Arch.Arbeitsmed. 33, 39 (1974).
83. A.G. VITENBERG, V.V. IOFFE, Z.S. DIMITROVA, I.L. BUTAEVA, J.Chrom. 112, 319 (1975).
84. U. ULFVARSON, P. OVRUM, Arbete och Hälsa 7, 1 (1976).
85. L.S. ETTRE, A. ZLATKIS, "The practice of gas chromatography", Interscience publishers, John Wiley and Sons New York 1967.
86. M.L. PETERSON, J. HIRSCH, J.Lipid Research 1, 132 (1959).
87. H. HADORN, K. ZURCHER, Mitt.Gebiete Lebensm.Hyg. 58, 351 (1967).
88. S. Y. YEH, R.E. PETERSON, J.Pharm.Sc. 52, 453 (1963).
89. H.J. LOWE, K. HAGLER, dans "Gas chromatography in biology and medicine", R. PORTER, ed., p. 86, Churchill London 1969.
90. J.F. POWELL, Brit.J.Ind.Med. 4, 233 (1947).
91. Y. OKUDA, Arch.Jap.Chir. 37, 700 (1968).
92. H. BACHOFEN, L.E. FAHRI, J.Appl.Physiol. 30, (1971).
93. H. LEHMAN, Comprehensive Biochem. 8, 55-74 (1963).
94. Report of the ICSH Panel on Haemoglobinometry. Standardisation in Haematology III, S. KRAGER ed., 1966.

95. R.J. HENRY, dans Clin.Chem. Principles and Technics, HARPER, ROW, ed., 1966.
96. M.M WINTROPE, Clinical Haematology (1975).
97. Laboratoire de l'Hôpital de La Chaux-de-Fonds, Suisse.
98. C. HANSCH, W.J. DUNN, J.Pharm.Sci. 61, 1 (1972).
99. C. HANSCH, J.M. CLAYTON, J.Pharm.Sci. 62, 1 (1973).
100. N.G ANDREYESESHCHEVA, Env.Health Perspectives 13, 27 (1976).
101. E.I. LJUBLINA, V.A. FILOV, dans "Méthodes utilisées en URSS pour fixer les concentrations maximales biologique-ment non dangereuses de substances toxiques", Organisation Mondiale de la Santé Genève 1975.
102. K.H. MEYER, Trans.Paraday Soc. 33, 1062 (1937).
103. K.W. MILLER, W.D.M. PATON, E.M. SMITH, Nature (London) 206, 574 (1965).
104. E.I. EGER II, "Anesthetic uptake and action", p. 52, The Williams and Wilkins Company Baltimore 1974.
105. C. HANSCH, A. VITTORIA, C. SILIPO, P.Y.C. JOW, J.Med.Chem. 18, 546 (1975).
106. K.B. LEHMAN, L. SCHMIDT-KEHL, Arch.Hyg.Bakt. 116, 131 (1936).
107. N. ZUNTZ, Fortschr.d.Med. 15, 632 (1897).
108. H. VON SCHROTTER, dans "Handbuch der Sauerstofftherapie", p. 155, V.A. Hirschwald Berlin 1906.
109. E.M.P. WIDMARK, Acta med.Scandinav. 52, 87 (1919).
110. H.W. HAGGARD, J.Biol.Chem. 59, 753 (1924).
111. R. COPPERMAN, cité par S.S. KETY, Pharm.Rev. 3, 1 (1951).
112. W.W. MAPLESON, J.Appl.Physiol. 19, 1193 (1964).
113. W.W. MAPLESON, in "Uptake and distribution of anesthetic agents", p. 104, E.M PAPPER, R.J. KITZ, eds., McGraw-Hill Book Company New York 1963.
114. J.W. SEVERINGHAUS, in "Uptake and distribution of anesthetic agents", p. 59, E.M PAPPER, R.J. KITZ, eds., McGraw-Hill Book Company New York 1963.

115. T.N. MACKRELL, in "Uptake and distribution of anesthetic agents", p. 215, E.M. PAPPER, R.J. KITZ, eds., McGraw-Hill Book Company New York 1963.
116. E.I. EGER II, in "Uptake and distribution of anesthetic agents", p. 72, E.M. PAPPER, R.J. KITZ, eds., McGraw-Hill Book Company New York 1963.
117. W.W. MAPLESON, W.D.A. SMITH, Brit.J.Anaesth. 44, 222 (1972).
118. W.W. MAPLESON, Brit.J.Anaesth. 45, 319 (1973).
119. E.S. MUNSON, D.L. BOWERS, Anesthesiology 28, 377 (1967).
120. M.N. ASHMAN, W.B. BLESSER, R.M. EPSTEIN, Anesthesiology 33, 419 (1970).
121. W. PERL, in "Uptake and distribution of anesthetic agents", p. 224, E.M. PAPPER, R.J. KITZ, eds., McGraw-Hill Book Company New York 1963.
122. W. PERL, H. RACKOW, E. SALANITRE, J.Appl.Physiol. 20, 611 (1965).
123. E.I. EGER II, J.W. SEVERINGHAUS, Anesthesiology 25, 620 (1964).
124. G.F. SMITH, Brit.J.Ind.Med. 23, 249 (1966).
125. NIOSH, "Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to trichloroethylene" U.S. Department of Health Education and Welfare, Public Health Service, Cincinnati Ohio 1973.
126. I. ASTRAND, P. OVRUM, Scand.J.Work Environ.& Health 4, 199 (1976).
127. O. VESTERBERG, J. GORCZAK, M. KRASST, Scand.J.Work Environ.& Health 4, 212 (1976).
128. Z. BARBODEJ, J. VYSKOCIL, Arch.Ind.Hlth. 13, 581 (1956).
129. K.C. LEIBMAN, Mol.Pharm. 1, 239 (1965).
130. T.C. BUTLER, J.Pharm.Exp.Ther. 97, 84 (1949).
131. K.H. BYINGTON, K.C. LEIBMAN, Mol.Pharm. 1, 247 (1965).
132. B. SOUCEK, D. VLACHOVA, Brit.J.Ind.Med. 17, 60 (1960).
133. V. BARTONICEK, Brit.J.Ind.Med. 19, 134 (1962).

134. E.K. MARSHALL, A.H. OWENS, Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 94, 1 (1954).
135. G. KIMMERLE, A. EBEN, Arch.Toxicol. 30, 127 (1973).
136. D.D. BREINER, H.C.J. KETELAARS, J.M. VAN ROSSUM, J.Chromatog. 88, 55 (1974).
137. DOCUMENTA GEIGY, "Tables scientifiques", p. 642, 6th ed., Geigy Basel 1963.
138. A.H. OWENS, E.K. MARSHALL, Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 97, 395 (1955).
139. Z.V. PAYKOC, J.F. POWELL, J.Pharm.Exp.Ther. 85, 289 (1945).
140. G. MULLER, M. SPASSOVSKI, D. HENSCHLER, Arch.Toxicol. 29, 335 (1972).
141. J.W. DANIEL, Biochem.Pharm. 12, 795 (1963).
142. E.M. SELLERS, J.KOCH-WESER, Annals of the New York Academy of Sciences 179, 213 (1971).
143. M. IKEDA, T. IMAMURA, Int.Arch.Occup.Env.Hlth 31, 209 (1973).
144. R. FRANT, J. WESTENDORP, Arch.Ind.Hyg.Occup.Med. 1, 308 (1950).
145. A. AHLMARK, S. FORSSMAN, Arch.Ind.Hyg.Occup.Med. 3, 386 (1951).
146. H.B. ELKINS, Arch.Ind.Hyg.Occup.Med. 9, 212 (1954).
147. L.K. LOWRY, R. VANDERVORT, P.L. POLAKOFF, J.Occup.Med. 16, 98 (1974).
148. K. NOMIYAMA, Int.Arch.Arbeitsmed. 27, 281 (1971).
149. SUBCOMMITTEE OF THE HYGIENE STANDARDS COMMITTEE OF THE BRITISH OCCUPATIONAL HYGIENE SOCIETY, Ann.Occup.Hyg. 17, 169 (1974).
150. J.H. COMROE, R.E. FORSTER, A.B. DUBOIS, W.A. BRISCOE, E. CARLSEN, "Le Poumon, Physiologie clinique et exploration fonctionnelle", Presses Scientifiques Internationales éditions Paris (1958) page 7.
151. I. ASTRAND, H. EHRNER-SAMUEL, A. KILBOM, P. OVRUM, Work environm.hlth 2, 119-130 (1972).
152. I. ASTRAND, A. KILBOM, I. WAHLBERG, P. OVRUM, Work environm. hlth. 10, 69-81 (1973).

153. I. ASTRAND, A. KILBOM, P. OVRUM, Work environm.hlth. 11, 69-85 (1974).
154. I. ASTRAND, A. KILBOM, P. OVRUM, Scand.j.work environ.& health 1, 15-30 (1975).
155. I. ASTRAND, P. OVRUM, A. CARLSON, Scand.j.work environ.& health 1, 78-94 (1975).
156. C. ZENZ, B.A. BERG, J.Occup.Med. 12 367-369 (1970).
157. R.L. ZIELHUIS, J.Occup.Med. 13, 30-34 (1971).
158. E.C. RILEY, D.W. FASSET, W.L. SUTTON, Amer.Ind.Hyg.Assoc.J. 27, 341-348 (1966).
159. B.E. SALTZMAN, Journal of the air pollution control association 20, 660-665 (1970).
160. A.H. CONNEY, dans "Fundamentals of drug metabolism and drug disposition", B.N. LA DU, H.G. MANLEL, E.L. WAY, ed., p. 253, Williams and Wilkins, Baltimore 1972.
161. C.G. HUNTER, D. BLAIR, Ann.Occup.Hyg. 15, 193-199 (1972).
162. G.D. DIVINCENZO, F.J. YANNO, B.D. ASTILL, Amer.Ind.Hyg. Assoc.J. 33, 125-135 (1972).
163. J.G. FERNANDEZ, P.-O. DROZ, Arch.Mal.Prof. 36, 397-407 (1975).
164. J.R. BROWN, G.P. CROWDEN, Brit.J.Ind.Med. 20, 277-283 (1963).

Le présent travail a fait l'objet des publications suivantes:

- Solubility of organic solvents. I. Gas chromatographic determination of olive oil - gas partition coefficients.
Helv. Chim. Acta 60, 454-458 (1977)
en collaboration avec J. Fernandez
- Trichloroethylene exposure. Simulation of uptake, excretion, and metabolism using a mathematical model.
Brit. J. Ind. Med. 34, 43-55 (1977)
en collaboration avec J.G. Fernandez, B.E. Humbert, J.R. Caperos
- Trichloroethylene exposure. Biological monitoring by means of breath and urine analyses.
Brit. J. Ind. Med. 35, (1978) (in press)
en collaboration avec J.G. Fernandez
- Effect of physical workload on retention and metabolism of inhaled organic solvents. A comparative theoretical approach and its applications with regards to exposure monitoring.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 38, 231-246 (1977)
en collaboration avec J.G. Fernandez

